

CONTRIBUTION

à

L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE

du Sel de bis-phenyl-3-propylethylamine
de l'ester p-tolyl-metyl-carbinol de l'acide
d-monocamphorique

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE
DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 10 juin 1954

PAR

Henry MEUNIER
Pharmacien

Né le 17 Juin 1923

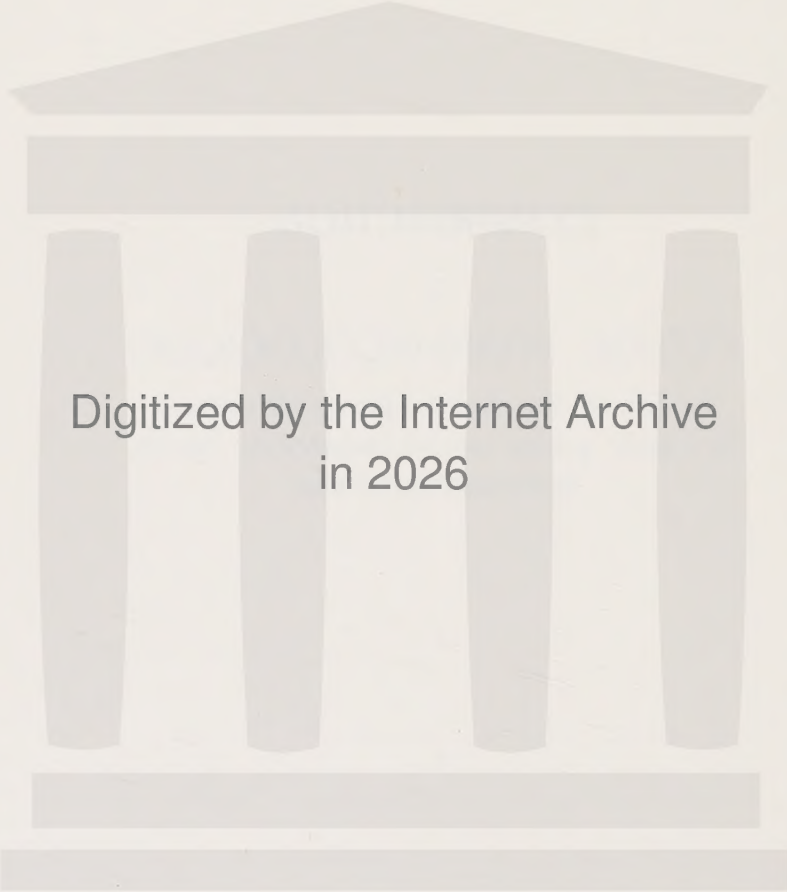
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Université)

Examineurs de la Thèse	}	MM. DELPHAUT, <i>Président.</i> BALANSARD. DUMAZERT.
---------------------------	---	--

Imprimerie Quintin — Tullins

1954

CONTRIBUTION
à
l'ETUDE PHARMACOLOGIQUE
du Sel de bis-phenyl-3-propylethylamine
de l'ester p-tolyl-methyl-carbinol-de l'acide
d-monocamphorique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE MIXTE
DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

CONTRIBUTION

à

L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE

du Sel de bis-phenyl-3-propylethylamine
de l'ester p-tolyl-metyl-carbinol de l'acide
d-monocamphorique

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE
DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 10 juin 1954

PAR

Henry MEUNIER
Pharmacien

Né le 17 Juin 1923

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Université)

Examineurs de la Thèse	{	MM. DELPHAUT, <i>Président.</i> BALANSARD. DUMAZERT.
---------------------------	---	--

Imprimerie Quintin — Tullins

1954



PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN.

Assesseur : J. DELPHAUT.

Doyen honoraire : L. IMBERT.

<i>Professeurs honoraire</i>	}	MM. AUBARET, AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, GAUJOUX, HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.
----------------------------------	---	--

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN.

Secrétaire : J. COMTE.

Bibliothécaire : Mlle PERRIN.

P R O F E S S E U R S

<i>Anatomie</i>	GRISOLI.
<i>Anatomie Pathologique</i>	GASTAUT.
<i>Bactériologie et Pathologie Générale</i>	BRABIC.
<i>Botanique et Cryptogamie</i>	PELLISSIER.
<i>Chimie Analytique et Hydrologie</i>	ARNOUX.
<i>Chimie médicale</i>	DERRIEN.
<i>Chimie</i>	DUMAZERT.
<i>Clinique Chirurgicale</i>	FIOLLE.
<i>Clinique Chirurgicale</i>	MOIROUD.
<i>Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique</i>	SALMON.
<i>Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expé- rimentale</i>	DE VERNEJOUL.
<i>Clinique Dermato-Syphiligraphique</i>	CHARPY.
<i>Clinique Exotique</i>	BLANC.
<i>Clinique des Maladies du Système Nerveux</i>	POURSINES.
<i>Clinique Médicale</i>	MATTEI.
<i>Clinique Médicale</i>	POINSO.
<i>Clinique Médicale Thérapeutique</i>	J. OLMER.
<i>Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition</i>	MONGES.
<i>Clinique Médicale Infantile</i>	GIRAUD.
<i>Clinique Neuro-Chirurgicale</i>	PAILLAS.
<i>Clinique Obstétricale et Gynécologique</i>	CHOSSON.
<i>Clinique Ophthalmologique</i>	JAYLE.
<i>Clinique Urologique</i>	CHAUVIN.
<i>Histologie</i>	N...
<i>Hygiène et Médecine Préventive</i>	SAUTET.
<i>Matière Médicale</i>	BALANSARD.
<i>Médecine Légale et Médecine du Travail</i>	MOSINGER.
<i>Parasitologie</i>	N...
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	CARCASSONNE.
<i>Pharmacologie</i>	F. MERCIER.
<i>Pharmacie Chimique et Toxicologie</i>	VIGNOLI.
<i>Pharmacie Galénique</i>	DELPHAUT.
<i>Physiologie</i>	MORIN.
<i>Physique Médicale</i>	DUBOULOZ.
<i>Thérapeutique</i>	PIERI.

AGREGES LIBRES

MM. AUDIER.
BERTHIER.
DOR.

MM. FIGARELLA.
IMBERT.
RECORDIER.

AGREGES EN EXERCICE

MM. APPAIX.
BERNARD.
CREMIEUX.
GRANJON.
HENRY.
JOUVE.
LAMY.
LAVAL.
LENA.

MM. MARONNEAUD.
MONGES Henri.
OLLIVIER.
OURGAUD.
PAOLI.
RAYBAUD.
SERMENT.
VAGUE.

MAITRES DE CONFERENCE - AGREGES

MM. BOURRET.
DONNET.
GREBUS.
MERCIER Jacques.

MM. MOURGUE.
PICARD.
RANQUE.
ROUX.

Chargés des fonctions de Maitres de Conférence

<i>Anatomie Pathologique</i>	M. PAYAN.
<i>Botanique et Cryptogamie</i>	M. BERNARD.
<i>Histologie</i>	M. STAHL.

Chargé des fonctions d'Agrégé

<i>Clinique Urologique</i>	M. CHAUVIN.
----------------------------------	-------------

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELPHAUT.

C'est pour nous un très agréable devoir de remercier Monsieur le Professeur DELPHAUT pour la bienveillance qu'il nous a montrée et l'aide qu'il nous a apportée et de lui renouveler l'expression de notre respect et de notre profonde gratitude.

A Messieurs les Professeurs BALANSARD et DUMAZERT qui ont bien
voulu juger ce travail,

Respectueusement.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES FRERES

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Le but de ce travail est l'étude pharmacologique du sel de bis-phenyl 3-propyl-ethylamine de l'ester p-tolyl-methyl-carbinol de l'acide d-mono-camphorique.

Ce composé est une combinaison chimique nouvelle de deux constituants :

— L'ester p-tolyl-methyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique utilisé en général sous forme de sel de diethanolamine (P.T.M.C.).

— La bis gamma phenyl-propyl-ethylamine (dipropyline ou prophe-namine).

Comme nous le verrons plus loin, chacun de ces composés possède une propriété essentielle :

— le P.T.M.C. est un cholérétique.

— la dipropyline est un antispasmodique.

Nous avons pensé que la combinaison de ces deux corps pouvait conduire à l'obtention d'un médicament intéressant par l'association de ces deux propriétés, et la mise en évidence de son activité est essentiellement le but de ce travail.

Il était logique de comparer le composé obtenu à chaque fraction qu'il contient, ou plus exactement aux deux agents actifs qui le constituent.

C'est aussi ce que nous avons tenté dans certaines expériences où l'insolubilité dans l'eau du corps nouveau n'a pas été un empêchement absolu.

Nos recherches ont donc porté principalement sur :

— la détermination des propriétés cholérétiques ;

— la vérification du pouvoir spasmolytique du corps nouveau appelé par abréviation B-1-53.

Voici quel est le plan que nous avons adopté :

Dans la première partie sont étudiés les constituants du médicament quant à leurs diverses propriétés connues : physiques, chimiques, pharmacodynamiques, thérapeutiques, ainsi que les caractères physiques

et chimiques du corps de synthèse et ses principales caractéristiques analytiques.

Dans la deuxième partie sont réunies les expériences de toxicité.

La troisième partie est consacrée aux recherches dans le domaine de la cholérèse chez le chien chloralosé auxquelles on peut ajouter les essais effectués sur le lapin en cage et les expériences de diurèse chez le chien.

La quatrième partie réunit les expériences effectuées dans le domaine antispasmodique :

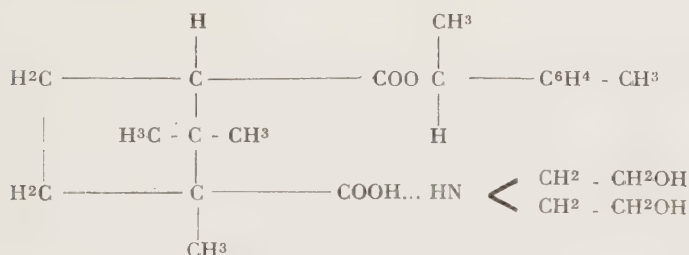
- Intestin isolé de rat blanc et lapin,
- Vésicule isolée de chien,
- Manométrie biliaire chez le chien chloralosé.

Enfin, la conclusion et la bibliographie constituent le dernier chapitre.

PREMIERE PARTIE

DESCRIPTION ET PROPRIETES DU P. T. M. C.

L'ester para-tolyl-methyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique fut retiré à l'origine du Curcuma (*curcuma javanica*, Temoe Lawak) puis synthétisé et utilisé en clinique sous forme de sel de diethanolamine, qui répend à la formule :



et dont le poids moléculaire est 423. Nous le désignons dans ce travail par les initiales P.T.M.C. dans un but de simplification.

Le P.T.M.C. est de consistance épaisse, de couleur jaune pâle, de saveur amère ; il est facilement soluble dans l'eau, alors que l'ester lui-même est soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther, et très peu soluble dans l'eau.

Ses solutions à 25 % additionnées de trois fois leur volume d'eau fournissent une émulsion laiteuse. D'autre part, l'addition de 1 à 2 cc. d'acide sulfurique concentré à ces mêmes solutions à 25 % provoque l'apparition d'une coloration orangée très intense, qui disparaît immédiatement par dilution dans cinq fois son volume d'eau.

Le P.T.M.C. peut être dosé dans ses solutions par la méthode de Kjeldhal. Dans les mélanges, l'ester p-tolyl-methyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique peut être extrait par l'éther en milieu sulfurique. L'éther est évaporé au bain-marie, le résidu est dissout dans de l'alcool préalablement neutralisé vis-à-vis de la phtaléine du phénol et la fonction acide est titrée en présence de phtaléine du phénol comme indicateur.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU P. T. M. C.

Toxicité.

Dans leur étude publiée dans « *The Review of Gastroenterology* » en 1952, S. et J. Weiss (17) résument les études faites par Berke, Levenstein et Kleinberg.

TOXICITE AIGUE : La D.L. 50 chez le rat par voie sous-cutanée serait 0 gr. 50 à 0 gr. 52 par kilog d'animal, d'après Berke et Levenstein. Ultérieurement Kleinberg administra, toujours par voie sous-cutanée, chez le rat, jusqu'à 1.250 mgr. de produit par kilog d'animal sans provoquer d'autre accident qu'une légère nécrose au point d'injection. Le P.T.M.C. était administré en solution aqueuse à la concentration de 250 mgr. par cc.

Berke et Levenstein ont administré par voie buccale la même solution à l'aide d'une sonde stomacale ; il n'y a pas eu de morts pour des doses de 5 gr. par kilog d'animal. Par contre, Kleinberg a eu un mort sur 5 à 4 gr. par kilog et 4 morts sur 5 à 5 gr. par kilog.

Par voie intraperitoneale enfin, 0 gr. 50 par kilog d'animal n'ont provoqué aucune mort et 0 gr. 75 deux morts sur 5 animaux. Aucune nécrose n'a été constatée au point d'injection.

TOXICITE CHRONIQUE : elle a été étudiée par Kleinberg chez le chien. 250 mgr. de P.T.M.C. par kilog d'animal ont été administrés, sous forme de solution aqueuse à 25 %, à quatre chiens, par tubage gastrique, pendant 100 jours.

L'un des chiens est mort le soixantième jour. A l'autopsie Kleinberg trouva des zones hémorragiques dans les poumons, qui étaient pleins de mucus. Le foie et les reins étaient normaux.

Les autres chiens furent sacrifiés le 100^e jour. Leur poids et leur appétit étaient normaux. Leur formule sanguine n'avait pas été modifiée par le traitement. Un test au Pentothal sodique montra que la durée et la profondeur de l'anesthésie provoquée par une dose déterminée de ce barbiturique n'avaient pas subi de changement depuis le premier jour. Le foie semblait donc fonctionner normalement. A l'autopsie, Kleinberg ne constata aucune lésion du tractus gastro-intestinal, du foie et des reins.

TOXICITE AIGUE ET CHRONIQUE CHEZ L'HOMME : Orellana (11), en 1952, administra chez l'homme 250 mgr. de P.T.M.C. par jour pendant des périodes de temps variant de 10 à 15 jours, c'est-à-dire au total de

2 gr. 5 à 3 gr. 75 du produit. En outre, dans quelques cas, il fut amené à administrer 3 gr. 75 de P.T.M.C. en trois jours et même à faire deux injections de 500 mgr. à 30 minutes d'intervalle. En aucun cas, Orellana ne put constater la plus légère intolérance au médicament, la moindre fatigue. Il semble donc que les doses toxiques se situent très au-delà des doses thérapeutiques.

TOXICITE SUR LE PARENCHYME HEPATIQUE CHEZ L'HOMME :
Kalk (3), en 1942, rechercha une possible action toxique du P.T.M.C. sur le foie, étant donné l'action énergique du composé. On sait en effet que le Cinchophène, qui possède lui aussi une action cholérétique puissante, a été abandonné en thérapeutique hépatique car il lèse le foie et provoque des ictères graves. Kalk a fait une étude sur un groupe de malades dont le foie était normal. Après un examen sévère de la fonction hépatique (dosage des pigments biliaires de l'urine, bilirubine du sang, réaction de Takata-Ara, courbe de glycémie après injection d'insuline, etc...) de chaque malade, Kalk leur administra pendant 9 à 18 jours, de 0,75 à 1 gr. du composé pro die par voie buccale. Dans aucun cas, il n'a pu déceler de lésion du parenchyme hépatique.

De plus, Kalk essaya le composé sur 5 malades atteints de maladies du foie (2 ictères catarrhals, 1 ictère infectieux, 2 ictères obstructifs). Il administra à chaque malade, pendant 8 à 30 jours, de 0 gr. 5 à 1 gr. du composé, pro die, par voie buccale. Les résultats furent identiques à ceux obtenus avec le groupe précédent et mieux, dans le cas de lésion hépatique, non seulement les lésions n'empirèrent pas, mais elles regressèrent rapidement.

Il semble donc possible de conclure que le sel de diethanolamine de l'ester p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique est inoffensif pour le parenchyme hépatique, même à doses relativement élevées.

Activité pharmacodynamique.

1) ETUDES CHEZ L'ANIMAL.

En 1927, Koch (6) constate que les Indigènes des Indes Néerlandaises utilisent, pour stimuler les fonctions hépatiques, le suc de Curcuma dilué dans l'eau. En 1931 et 1932, Kalk et Nissen (2) d'une part, Dieterle et Kaiser (1), d'autre part, définissent l'action pharmacodynamique et les propriétés pharmacologiques de la substance active du Curcuma. Kalk et Nissen montrent que l'administration par sonde duodénale d'un extrait total de la drogue provoque une augmentation sensible de la cholérèse. Dieterle et Kaiser isolent plusieurs fractions actives et Robbers (13) montre que l'une de ces fractions, l'ester p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique possède une action cholérétique vraie, c'est-à-dire qu'elle intensifie la sécrétion de la bile par les cellules hépatiques.

Robbers administre le P.T.M.C. au chien à l'aide d'une sonde duodénale et mesure l'augmentation du flot biliaire à l'aide d'un manomètre après avoir vidé, par administration d'un cholagogue, la vésicule biliaire

de son contenu. Etudiant l'écoulement normal de la bile chez le chien pendant des périodes de temps de 1 à 2 heures et comparant cet écoulement avec celui obtenu après administration de 100 mgr. de drogue par kilog d'animal, Robbers observe une augmentation du flot biliaire allant de 196 % à 832 %, le produit étant administré en suspension dans l'huile de paraffine. L'effet du P.T.M.C. est sensible dès la vingt-cinquième minute et se prolonge pendant deux heures.

En 1938, Schoene (15) étudie l'action du P.T.M.C. sur divers animaux de laboratoire (cobayes, rats, chiens). Il démontre à nouveau l'action cholérétique vraie du produit. Selon lui, après injection de 10 à 20 mgr. de P.T.M.C. par voie intraveineuse, la sécrétion biliaire augmente de 900 % par rapport à celle d'animaux témoins. Le même essai réalisé en utilisant des sels biliaries à la place du P.T.M.C. montra que l'activité cholérétique de ceux-ci est inférieure à celle du P.T.M.C.

Plus récemment, Kleinberg (5) a étudié l'action cholérétique du dérivé chez le chien. Il fait une fistule par la méthode de Rous et Mac Master. de manière à obtenir un tubage direct avec retour total de la bile tant que l'animal n'est pas en expérience. Le P.T.M.C. est injecté par voie intraveineuse à la dose de 10 mgr. par kilog d'animal. L'animal n'est mis en expérience qu'un seul jour sur trois de manière à éviter, dans toute la mesure du possible, que son équilibre physiologique ne soit détruit par des pertes de bile trop importantes.

Kleinberg constate ainsi que l'injection de P.T.M.C. provoque une hypotension marquée mais passagère.

Sur dix expériences, il enregistre une augmentation de la cholérèse qui se chiffre en moyenne à 150 % et ne dépasse jamais 200 %. Dans un essai témoin où il utilise le déhydrocholate de soude comme cholérétique, il constate que ce dernier n'augmente que peu ou pas l'écoulement de la bile. Il est intéressant de noter que la composition centésimale de la bile reste normale après action du P.T.M.C., le volume seul étant en augmentation. Il n'y a ni concentration, ni dilution de la bile.

2) ETUDES CHEZ L'HOMME .

Siebert (14), en 1941, s'appuyant sur les travaux précédemment publiés, étudie l'action de l'ester p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique chez l'homme. Il administre 250 mgr. de produit en une ampoule de 1 cc. et introduit simultanément une sonde duodénale et une sonde stomacale en maintenant par un procédé original une pression de 150 mm de mercure ; il aspire ainsi séparément le liquide gastrique d'une part, le liquide duodénal d'autre part, pour éliminer une augmentation de volume due à une éventuelle hypersécrétion gastrique. Il recueille d'abord le liquide duodénal pendant une demi-heure, puis injecte le composé et recueille à nouveau le liquide duodénal pendant une heure. Ensuite, sur chaque fraction de liquide duodénal, il titre la teneur en bilirubine selon la méthode de Van Der Bergh.

Les résultats obtenus sur 17 malades soumis à cette expérience démontrent la forte action cholérétique du composé. Siebert observe peu

après l'injection une augmentation considérable de la sécrétion biliaire qui atteint son maximum au bout de 20 minutes environ. L'augmentation maximum du flux biliaire dans ces conditions a été de 679 %, l'augmentation moyenne de 439 % et dans tous les cas sans exception elle a été progressive et régulière, ce qui tend à montrer qu'elle n'est pas due à une brusque décharge de la vésicule biliaire. D'autre part, la couleur de la bile obtenue permet de contrôler cette assertion. En outre, chez certains patients, la vésicule avait été enlevée précédemment ou se trouvait obstruée au moment de l'expérience. Enfin, la teneur en bilirubine de la bile n'augmente que très faiblement au cours de l'expérience : cette teneur, de 44 mgr. %, est loin de celle obtenue par titration de la bilirubine dans la bile provenant de la vésicule biliaire. Notons enfin que, au cours de l'expérience, Siebert a observé, cinq minutes environ après l'injection du composé, une légère hypotension qui a disparu dans tous les cas au bout de vingt à vingt-cinq minutes.

Kalk (3), en 1942, administre le produit par voie buccale à l'aide d'une sonde. Il met celle-ci en place dans le duodénum, puis prélève toutes les dix minutes un échantillon de liquide duodénal. Au bout d'une heure, il administre 500 mgr. de produit en solution dans 20 cc. d'eau en prenant soin que tout le liquide pénètre dans le duodénum. Il prélève alors à nouveau chaque dix minutes, pendant une heure, un échantillon de liquide duodénal. De cette manière, Kalk mesure la quantité de bile excrétée avant et après administration du composé et sa teneur en bilirubine dans les deux cas. Pour établir une comparaison avec l'efficacité d'autres cholérétiques connus, Kalk remplace à plusieurs reprises chez un patient le P.T.M.C. par de l'acide dehydrocholique.

Kalk a choisi, pour réaliser son expérience, 26 malades divisés en trois groupes : a) malades sans lésion hépatique ; b) malades de la vésicule ou des voies biliaires avec lésion hépatique ; c) malades atteints d'ictère catarrhal. Chez tous les malades, Kalk a vérifié l'état du foie et de la vésicule biliaire en dosant les pigments biliaires dans l'urine et le sang, par la réaction de Takata-Ara, par administration à travers la sonde d'acide oléique, par injection de lobe postérieur d'hypophyse et par cholecystographie.

Le premier groupe de malades comprenait 8 cas (un sans diagnostic, une gastro-entérite en phase de régression, quatre ulcères duodénaux, deux cholecystectomies). Dans tous les cas, la fonction hépatique était intacte. Après administration du composé, l'expérimentateur a constaté une augmentation moyenne de l'écoulement biliaire de 300 % avec un maximum de 468 %. Dans les deux cas de cholecystectomie, il a noté une augmentation de l'écoulement s'élevant à 274 et 331 % respectivement. La teneur en bilirubine du liquide duodénal obtenu après administration du composé était légèrement supérieure à la teneur normale et la bile un peu plus colorée, ce qui fait penser à une légère action cholagogue secondaire. Mais, ce qui est encore plus intéressant, Kalk a constaté que, dans les mêmes conditions, l'acide dehydrocholique provoque une cholérèse beaucoup moins intense que celle due au P.T.M.C., alors que son effet cholagogue est beaucoup plus prononcé, comme en font foi la couleur et la teneur en bilirubine de la bile obtenue dans cette expérience.

Le deuxième groupe de patients comprenait 8 cas également (deux cholecystites, une cholecystite-cholelithiase, une cholelithiase, une cholelithiase avec ictère, une infection duodénale, une cirrhose hépatique). Chez ces malades, l'augmentation de la cholérèse a été plus faible que chez ceux du groupe précédent : 159 % en moyenne, 226 % au maximum. La teneur de la bile en bilirubine dans ce cas, a été en légère augmentation. Kalk pense que l'action du composé a été plus tardive chez ces patients que chez ceux dont le foie était intact.

Le troisième groupe enfin comprenait 10 cas d'ictère catarrhal à différents stades. L'augmentation moyenne de la cholérèse a été de 176 % avec un maximum de 320 %. Kalk signale que les différences sont plus accusées entre les différents cas dans ce groupe que dans les autres selon le degré de l'évolution de l'ictère. Le taux de bilirubine dans la bile est très voisin des précédents.

Kalk, pour éclaircir le mécanisme d'action du composé eut recours aux rayons X. Ses recherches radioscopiques ont montré que le P.T.M.C. possède une action cholérétique directe, et que, de plus, il y a en général une évacuation partielle de la vésicule biliaire, sans doute consécutive à l'action réflexe provoquée pour augmenter la cholérèse.

Orellana (11), en 1952, étudia l'action cholérétique et cholagogue secondaire du P.T.M.C.

Chez huit malades sains, il réalisa un tubage duodénal dans les conditions suivantes :

Le premier jour, les malades étaient intubés à jeun et 30 minutes après aspiration du contenu duodénal, la bile était recueillie pendant trois heures. La quantité moyenne de bile ainsi obtenue était de 150-180 cc.

Le deuxième jour, juste après aspiration du contenu duodénal, 250 mgr. de P. T. M. C. étaient injectés par voie intramusculaire. La quantité moyenne de bile recueillie pendant la période de trois heures était, dans ces cas, de 320-350 cc.

Le troisième jour, il opérait de même manière que le deuxième, mais, après avoir recueilli la bile pendant une heure, il injectait à nouveau 250 mgr. de P.T.M.C. par voie intramusculaire, cessait de recueillir pendant trente minutes, puis recueillait à nouveau la bile pendant deux heures. Sur la période de trois heures, la quantité moyenne de bile obtenue était de 480-560 cc.

L'excrétion de bile a donc augmenté en moyenne de 100 % après une injection de 250 mgr. de P.T.M.C. et de 300 % après deux injections.

En outre, Orellana étudia l'action cholérétique du P.T.M.C. en examinant des patients aux rayons X. Il constata que la vésicule biliaire devient nettement plus visible après administration du médicament. En outre, comme Kalk, il remarqua qu'il y a une évacuation partielle de la vésicule qui semble provenir d'une augmentation de la pression intravésiculaire qui serait due elle-même à l'afflux de bile hépatique dans la vésicule. Notons que l'action du P.T.M.C. a lieu aussi bien après administration par voie buccale que parentérale.

Orellana conclut de cette série d'expériences que l'hypersécrétion produite par le P.T.M.C. contribue à augmenter la pigmentation de la bile vésiculaire.

Etudiant également le cas de malades dont la vésicule n'est pas visible aux rayons X, il s'aperçut que le P.T.M.C. permet de la rendre visible dans tous les cas d'hypersécrétion, mais non dans les cas de lésion de la vésicule, ou d'obstruction des canaux biliaires.

Pour approfondir encore son étude, Orellana réalisa l'expérience suivante : à un groupe de six patients, il administra, après cholecystographie, un repas de graisses à action cholagogue. Un peu plus tard (une heure chez les hommes, soixante-quinze minutes chez les femmes), une nouvelle cholecystographie montra que dans tous les cas le volume de la vésicule avait sensiblement diminué. A chaque patient, il administra alors 500 mgr. de P.T.M.C. par voie intramusculaire. Quarante-cinq minutes plus tard, une troisième cholecystographie fit apparaître une vésicule biliaire très augmentée et mieux pigmentée.

La même expérience fut renouvelée avec administration de deux doses de 500 mgr. de produit à trente minutes d'intervalle. Dans ce cas, la vésicule doublait de volume en moyenne entre la deuxième et la troisième cholecystographie.

Les conclusions d'Orellana rejoignent celles des auteurs précédemment cités et peuvent se résumer comme suit :

— Le P.T.M.C. augmente la sécrétion des cellules hépatiques dans une proportion importante, même chez l'individu sain.

— Le P.T.M.C. possède une légère action cholagogue secondaire, d'origine réflexe.

— Le P.T.M.C. est peu toxique, et semble bien toléré par la cellule hépatique qu'il ne lèse pas.

Pour terminer ce chapitre, nous donnerons le résumé et les conclusions d'une importante étude faite par S. et J. Weiss et publiée en octobre 1952 (18) dans « *The Review of Gastro-Enterology* ».

« Pendant plus de deux ans, 150 malades ont été étudiés sans qu'aucune réaction secondaire due au P.T.M.C. ait été constatée aux doses thérapeutiques (3 comprimés à 75 mgr. par jour ou 400 mgr. par voie intramusculaire), sauf chez deux malades qui, sans aucun doute, présentaient une idiosyncrasie à tous les cholérétiques. Les changements survenus dans les analyses des sucs gastriques, les numérations globulaires, et aux rayons X étaient favorables. Le P.T.M.C. a une action cholérétique certaine, supérieure à celle de nombreux autres cholérétiques. Il est parfaitement bien absorbé et son action se prolonge 2 à 3 heures. Il n'y a eu aucune manifestation toxique bien que quelques malades se soient plaints de légers troubles intestinaux et occasionnellement de diarrhée. Aucune altération de la fonction hépatique n'a été constatée pendant ou après le traitement au P.T.M.C. Le produit a eu un effet salutaire sur le système biliaire et souvent les films pris avec l'aide du Priodax ou du Monophen ont montré un foie beaucoup plus clair et une vésicule plus ombrée grâce à l'action cholérétique du P.T.M.C.

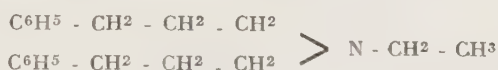
Comme les autres cholérétiques, le P.T.M.C. ne doit pas être utilisé dans les crises hépatiques aiguës, dans les obstructions des canaux, les

hépatites ou les cholangites marquées ; on doit éviter son emploi lorsque un étranglement des conduits est probable.

Il peut être utilisé en toute sécurité dans les troubles fonctionnels du foie, les dyspepsies biliaires, les cholecystites chroniques, les cholangites non obstructives, les dyskinésies biliaires, les stases biliaires, les conditions post-opératoires lorsque l'écoulement biliaire est lent. Le P.T.M.C. se compare favorablement aux autres cholérétiques utilisés depuis de nombreuses années ».

DESCRIPTION ET PROPRIETES DE LA DIPROPYLINE ou PROPHENAMINE

La bis-phenyl-3-propyl-ethylamine est une amine tertiaire aliphatique aromatique. Elle répond à la formule $C^{20}H^{27}N$. Son poids moléculaire est 281 et sa formule de constitution la suivante :



Elle se présente sous forme d'un liquide visqueux, de couleur jaune orangé, d'odeur pénétrante, caractéristique, de saveur très amère. Ses caractères sont ceux des amines grasses tertiaires. En particulier, elle fournit des sels hydrosolubles avec certains acides minéraux et organiques. Ces sels sont généralement peu stables en solution. Ils sont facilement décomposés en milieu alcalin même faible. Le chlorhydrate de Dipropylamine ne cristallise pas et la base précipite de ses solutions aqueuses diluées. La base elle-même est insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, l'éther, les graisses, les huiles.

La Dipropylamine peut être caractérisée de la manière suivante : à 0 gr. 20 de cette amine, ajouter une égale quantité d'acide citrique anhydre, 3 cc. d'eau, et chauffer doucement en agitant avec soin. Refroidir lentement. Filtrer et laver avec deux fois 5 cc. d'eau distillée froide. Sécher sous vide et prendre le point de fusion du citrate de dipropylamine : il doit être compris entre 101° et 103°.

La Dipropylamine peut être dosée par la méthode de Kjeldhal, ou encore plus simplement lorsqu'elle est à l'état pur, après addition d'une quantité connue d'acide chlorhydrique en excès, par la soude en retour en présence de méthyl-orange comme indicateur.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA DIPROPYLINE

Toxicité.

Mulinos, Professeur de pharmacologie à l'Université de Colombia, à New-York, a fait en 1944, une étude de la toxicité aiguë et chronique de la dipropylène, qui s'est révélée relativement faible comme c'est fréquemment le cas pour les amines tertiaires.

TOXICITE AIGUE : elle a été étudiée par voie parentérale sous forme de chlorhydrate, et par voie buccale sous forme de citrate.

Par voie parentérale chez le rat, Mulinos est arrivé à la conclusion que la D.L. 50 du chlorhydrate de dipropylène est voisine de 40 mgr. par kilog d'animal. Cette dose correspond à 35 mgr. de dipropylène base. En effet, il a obtenu les résultats figurés dans le tableau ci-après :

Chlorhydrate de dipropylène en mgr. par kg d'animal	Nombre de rats	Observations	Examen post mortem
500	5	Mort rapide en cinq minutes avec convulsions.	Neg. écume, sang dans la bouche. L'oreille bat encore.
250	5	Mort rapide en 6 à 20 minutes. Convulsions « non réflexes ».	Ecume dans la bouche. Les oreilles battent encore.
100	5	Mort rapide en 5 à 18 minutes. Convulsions « non réflexes ».	Ecume dans la bouche. Les oreilles battent encore, un ventricule montre encore de légères contractions.
50	5	Mort après convulsions en 12 à 33 minutes.	Oreilles et ventricules battent encore, inefficacement.

Chlorhydrate de dipropylène en mgr. par kg d'animal	Nombre de rats	Observations	Examen post mortem
40	10	Quatre morts en 18 à 45 minutes ; convulsions. Six guérisons après convulsions.	Oreillettes et ventricules battent inefficacement.
35	15	Neuf : convulsions. Six : ataxie avec hyperactivité.	Guérison.
30	12	Huit : ataxie avec hyperactivité. Deux : aucun effet. Deux : convulsions rapides.	Guérison.
25	10	Deux : convulsions rapides. Quatre : ataxie avec agitation. Quatre : ataxie et apathie ou pas d'effet.	Guérison.

Par voie buccale, sous forme de citrate, la D.L. 50 chez le rat s'élève par kilog d'animal à 1.250 mgr. qui correspondent à 750 mgr. de dipropylène base.

TOXICITE CHRONIQUE : les essais ont été faits sur 20 rats blancs d'un poids moyen de 100 grammes soumis préalablement à un régime d'acclimatation pendant un mois.

La bis-phenyl-3-propyl-éthylamine a été administrée pendant 17 mois consécutifs à la dose de 60 mgr. par kilog d'animal à l'aide d'une sonde stomacale en raison de l'amertume du produit. Les animaux ont été pesés régulièrement une fois par semaine. A la fin de l'expérience, une numération globulaire a été faite sur une partie des animaux puis tous ont été sacrifiés et les organes examinés macroscopiquement et microscopiquement.

L'expérience a été répétée de la même manière avec trente rats, mais quinze de ceux-ci ne subissaient pas le traitement, tout en étant soumis au même régime que les autres sur tous les autres points. Cette seconde expérience s'est prolongée dix mois.

Tous les animaux traités au cours de ces deux expériences ont survécu jusqu'à la fin. Ils ont pris du poids régulièrement et normalement.

En particulier, la deuxième expérience a montré qu'au bout de dix mois, le poids moyen des animaux non traités était passé de 100 à 249 gr., celui des animaux traités, de 100 à 242 grammes.

L'activité de tous les animaux a été normale pendant toute la durée des expériences, ainsi que la croissance des poils. Aucun trouble particulier ne s'est manifesté.

Une numération globulaire a été faite sur huit animaux de la première série, juste avant de les sacrifier. La moyenne des globules rouges était de 5.060.000 avec des limites extrêmes de 1.340.000 et 7.290.000, la moyenne des globules blancs était de 26.760 avec des limites extrêmes de 14.240 et 47.680.

Les deux chiffres extrêmes les plus bas, 1.340.000 globules rouges et 14.240 globules blancs ont été trouvés chez le même animal. Celui-ci n'ayant présenté aucune lésion pathologique à l'autopsie, aucune explication n'a pu être trouvée à son état, les résultats obtenus avec les autres animaux montrant que le traitement n'en est vraisemblablement pas la cause.

Dans la deuxième expérience, des numérations globulaires ont été faites trois mois de suite, puis tous les deux mois, sur tous les animaux en expérience, soumis au traitement ou non.

Les résultats obtenus ont été identiques pour les animaux traités ou non : les légères différences observées parfois entre les deux groupes n'ont pas été significatives.

L'examen macroscopique des organes n'a montré aucun caractère anormal : lésion, atrophie ou hypertrophie. Les organes avaient une belle couleur, tant chez les animaux traités que chez les animaux sains.

L'examen microscopique des coupes d'organes colorées à l'hématoxiline a montré qu'aucun de leurs caractères histologiques n'était altéré. Ont été examinés ainsi : estomac, poumons, foie, intestin, cœur, rate, reins et musculature lisse.

Ces résultats permettent de considérer que la dipropylène administrée chez le rat à la dose journalière de 60 mgr. par voie buccale ne provoque chez cet animal aucun symptôme d'intoxication, ni aucune altération des organes ou anémie grave, même après de nombreux mois de traitement.

Activité pharmacodynamique.

La bis-gamma-phenyl-propylethylamine a été étudiée dès 1938 par Lux (8) et par Kulz et Rosenmund (7). Ces auteurs rapportent que la dipropylène déprime la musculature lisse de la même manière que la papavérine, particulièrement après activation par les sels de baryum. Mais son action est environ une fois et demi supérieure à celle de la papavérine.

Les recherches ont été poursuivies à partir de 1944 en particulier par Mulinos, Kleinberg à New-York et Nasio à Rosario.

Les conclusions de leurs travaux n'ont pas toutes été publiées, mais communiquées à de nombreux auteurs, en particulier à Weiss (16), Kanh (4), Mantell et Kovnat (9), Nasio (10). Nous en donnons le résumé ci-dessous.

Des sections d'intestin et d'utérus de rats, de cobayes, de lapins et

de chats ont été suspendues en liquide de Ringer-Locke aéré à 38° C. Les mouvements pendulaires ont été enregistrés. Dans tous les cas, la dipropylène a provoqué un relâchement du tonus et le ralentissement ou même la suppression des mouvements péristaltiques. Elle est active à des dilutions de 1/1.000.000. Le relâchement de ces organes isolés est extrêmement prolongé et ne cesse que si l'organe est lavé avec une solution pure de Ringer-Locke. Un intestin de rat a retrouvé rapidement et complètement son tonus initial après être resté immobile pendant trois heures et demi à la suite d'une instillation de dipropylène à la concentration finale de 1/200.000.

Le relâchement de l'intestin et de l'utérus est indépendant de l'innervation. Il est dû au relâchement du muscle lisse : en effet, la dipropylène déprime l'intestin après action d'une dose d'atropine suffisante pour le rendre insensible à l'acétylcholine ; d'autre part, elle abaisse la pression sanguine. Un sympathicomimétique la relèverait.

Chez le chien, le chat et le lapin, la dipropylène abaisse la pression sanguine de la même manière que la papavérine, l'histamine et les nitrites. L'action sur le cœur est identique à celle observée avec la nitroglycérine, donc vraisemblablement due à une dilatation des vaisseaux plutôt qu'à une action primaire comme l'avaient pensé d'abord Kulz et Rosenmund (7).

Des expériences ont eu pour but d'étudier l'action in situ de la dipropylène sur l'utérus et l'intestin. Les résultats ont été contradictoires : dans un nombre appréciable de cas, une action dépressive identique à celle constatée in vitro a été observée, mais dans la majorité des cas, c'est une action stimulatrice sur ces organes qui a été enregistrée. Cette dernière action n'est pas due à une excitation du système nerveux central puisqu'elle se produit même chez les animaux où celui-ci a été détruit ; ni à une chute de pression sanguine puisque celle-ci, provoquée par un autre moyen que l'administration de dipropylène (saignée par exemple) ne provoque pas cette excitation. Aucune explication satisfaisante de ce paradoxe n'a pu être donnée par Mulinos.

Kleinberg a étudié l'action de la dipropylène sur le tonus du sphincter d'Oddi chez le chien. Il a mesuré à pression constante l'écoulement de la bile de la vésicule biliaire dans le duodénum à travers les canaux biliaires et le sphincter d'Oddi. Les chiens ont été anesthésiés au penthotal, la vésicule biliaire incisée et une canule insérée et maintenue en permanence. Du liquide de Ringer chaud a été introduit par la canule à l'aide d'une bouteille de Mariotte. La pression a été augmentée jusqu'à ce que la bile jaillisse dans le duodénum. Le pyllore a été lié et une canule fixée au duodénum en un point voisin du sphincter d'Oddi de telle façon que l'écoulement de la bile ne soit pas arrêté. La pression a été alors diminuée jusqu'à ce que l'écoulement soit compris entre 20 et 30 gouttes par minute.

La dipropylène sous forme de chlorhydrate et la pilocarpine sous forme de nitrate à laquelle elle a été opposée ont été administrées à des doses croissantes, ainsi que de l'atropine et de la morphine.

Ces expériences ont montré que :

— la dipropylène diminue le tonus normal du système biliaire ;

- la dipropylène neutralise l'augmentation du tonus provoquée par la pilocarpine ;
- l'action de la dipropylène n'est pas modifiée par celle de l'atropine ;
- la dipropylène domine l'effet constricteur de la morphine sur le système biliaire.

Nasio (10), chef du service de gastro-entérologie à l'hôpital de Rosario, a étudié l'action de la dipropylène sur l'élimination du rouge neutre par la muqueuse gastrique, sur le péristaltisme gastrique, sur les muqueuses gastrique et rectosigmoïde, et le résultat de ses recherches peut être résumé comme suit :

- la dipropylène retarde sensiblement l'élimination par la muqueuse gastrique du rouge neutre ;

- l'action retardatrice est plus sensible pendant les trente premières minutes qui suivent l'administration du produit ;

- quantitativement, quatre centigrammes du produit administrés par voie intraveineuse provoquent un retard dans l'élimination du rouge neutre égal au tiers de la durée normale d'élimination ;

- en faisant le rapport entre le temps d'élimination du rouge neutre et la dose d'acide chlorhydrique éliminée pendant ce temps, on peut conclure à une action dépressive de la dipropylène sur l'acidité gastrique ;

- à la gastroscopie, le péristaltisme gastrique se montre nettement ralenti après injection de huit centigrammes de chlorhydrate de dipropylène ;

- à la radioscopie, on constate qu'un repas témoin (farine d'avoine et baryte) s'évacue tardivement sous l'action de la dipropylène. L'action dépressive sur le péristaltisme gastrique est en général très marquée ;

- les replis de la muqueuse gastrique apparaissent, tant à la gastroscopie qu'à la radioscopie, moins développés après injection de dipropylène ;

- l'examen gastroscopique est facilité par injection de dipropylène. En particulier, on ne rencontre pas de cas de spasme transitoire ;

- l'examen endoscopique révèle que l'injection de dipropylène provoque une vasodilatation des muqueuses gastrique et rectosigmoïde.

Les résultats de toutes ces expériences désignaient tout naturellement à l'attention des chercheurs la dipropylène comme antispasmodique dans tous les cas où l'on désire le relâchement d'un spasme de la musculature lisse, et tout particulièrement dans les cas de spasme des tractus biliaire et gastro-intestinal.

DESCRIPTION ET PROPRIETES DU SEL DE BIS-PHENYL-3-PROPYL-ETHYLAMINE DE L'ESTER P-TOLYL-METHYLCARBINOL DE L'ACIDE D-MONOCAMPHORIQUE

Dans le but de simplifier cet exposé, nous désignons le sel de bis-phenyl-3-propyl-ethylamine de l'ester p-tolyl-méthylcarbinol de l'acide d-monocamphorique par le symbole B-1-53 que nous avons utilisé tout au long de notre travail.

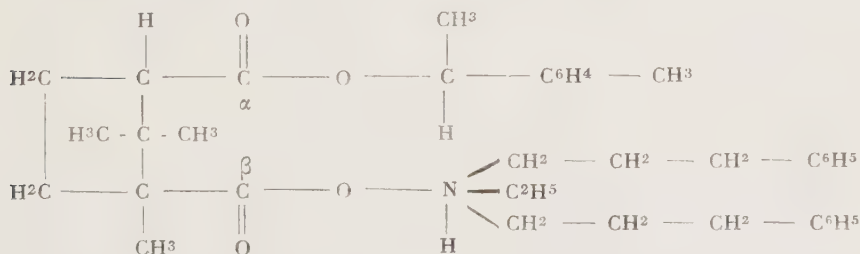
Le B-1-53 est obtenu par action de la dipropylamine, base faible, sur l'ester p-tolyl-méthylcarbinol de l'acide d-monocamphorique, acide faible, au sein d'un solvant organique inerte.

Chacun des deux constituants est dissout dans trois fois environ son volume de benzène pur. Les deux solutions sont mélangées en proportions équimoléculaires dans un appareil muni d'un réfrigérant à reflux. On agite pendant quelques minutes. On récupère ensuite le benzène par distillation sous pression réduite.

La formation du sel se produit avec dégagement de chaleur : 1/100 de molécule d'ester p-tolyl-méthylcarbinol dissout dans 3 cc de benzène sont mélangés à 1/100 de molécule de dipropylamine à la température initiale de 23°. La température finale s'élève dans ces conditions à 32° 5.

Le produit obtenu après distillation du benzène se présente sous la forme d'une masse ressemblant à du miel tant par sa consistance que par sa couleur. Son odeur est forte, caractéristique, sa saveur très amère.

Sa formule de constitution résulte de sa préparation :



Son poids moléculaire calculé est 599. Les solutions benzéniques de B-1-53 suivent la loi de Raoult : 3 gr. 39 de produit dissous dans 33 gr. 09 de benzène entraînent un abaissement du point de fusion de 0, 982°, ce qui donne un poids

moléculaire de 584. Ceci, joint au fait que la réaction de formation du sel se produit avec dégagement de chaleur, montre qu'il s'agit bien d'une combinaison chimique et non pas d'un simple mélange des deux constituants, dipropylène et ester de l'acide d-monocamphorique.

En solution N/10 dans l'alcool éthylique à 80° le B-1-53 a un pH de 7,9 environ. La dipropylène dans les mêmes conditions a un pH de 10,2 environ.

Le B-1-53 est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool de titre supérieur à 80°, dans la plupart des solvants organiques, les huiles et les graisses. En suspension dans l'eau il est décomposé par les acides forts en sel de dipropylène d'une part et ester p-tolyl-méthylcarbinol de l'acide d-monocamphorique d'autre part.

L'addition à 5 cc d'une solution alcoolique de B-1-53 à 25 % de 1 à 2 cc d'acide sulfurique concentré provoque l'apparition d'une coloration orange intense. Cette coloration due à l'ester de l'acide d-monocamphorique disparaît par dilution.

On utilise pour le dosage et l'identification du B-1-53 sa propriété d'être décomposé par les acides forts, particulièrement par l'acide chlorhydrique.

1) *Isolement, dosage et caractérisation de la fraction acide* : Une prise d'essai de 0 gr. 60 environ du composé est pesée très exactement puis transférée quantitativement dans une fiole conique de 100 cc de capacité. Ajouter 15 cc de HCl N/10, agiter très fortement pour mettre le composé en suspension et transvaser dans une ampoule à décantation de 200 cc de capacité. Rincer la fiole conique avec 5 cc de HCl N/10 et joindre cette liqueur acide aux 15 cc précédemment utilisés. Rincer à nouveau la fiole conique avec 25 cc puis 15 cc puis 10 cc d'éther et transvaser les liqueurs étherées dans l'ampoule à décantation. Agiter fortement, laisser décanter et recevoir la couche aqueuse dans une fiole de 250 cc de capacité. Laver l'éther restant dans l'ampoule à trois reprises avec 25 cc d'eau distillée. Réunir chaque fois l'eau de lavage à la couche aqueuse précédemment soutirée. Passer alors la couche étherée sur coton et la recevoir dans une fiole conique de 250 cc de capacité. Rincer ampoule et filtre avec 10 cc d'éther, réunir aux liqueurs précédentes.

Transvaser les liqueurs aqueuses précédemment mises de côté dans l'ampoule à décantation, les laver avec 20 cc d'éther. Les recevoir à nouveau dans la fiole de 250 cc et les mettre de côté pour le dosage de la fraction basique. Joindre les 20 cc d'éther de lavage aux liqueurs étherées après passage sur coton.

Les liqueurs étherées sont alors portées au bain-marie et évaporées à sec. Au résidu, ajouter 50 cc d'alcool à 95° préalablement neutralisé vis-à-vis de la phtaléine du phénol. Agiter en chauffant légèrement jusqu'à dissolution.

Titrer par NaOH N/10 en présence de phtaléine du phénol comme indicateur.

Soit P le poids de la prise d'essai, X le nombre de centimètres cubes de NaOH utilisés on a :

$$\frac{X \times 3.18}{P} = \text{fraction acide } \%$$

Pour la caractérisation de cette fraction, on opère comme précédemment jusqu'à résidu sec. Au lieu d'être titré, le résidu est divisé en deux :

— A une partie, ajouter 2 cc d'acide sulfurique concentré. Une teinte orange, brillante, se développe immédiatement et disparaît par dilution avec cinq volumes d'eau.

— Au reste du résidu, ajouter 1 cc d'ammoniaque à 28 %. Il y a dissolution complète. Diluer avec 5 cc d'eau. La solution doit être claire ou tout au plus très légèrement opalescente.

2) *Isolement, dosage et caractérisation de la fraction basique* : Les liqueurs aqueuses mises de côté précédemment sont évaporées au bain-marie jusqu'à réduction à 10 cc environ. Le résidu est transvasé quantitativement dans une ampoule à décantation de 250 cc de capacité. Ajouter 60 cc de NaOH N/10. La solution obtenue doit être alcaline à la phtaléine du phénol. Une couche huileuse se sépare alors. Ajouter 50 cc d'éther, agiter violemment, laisser décanter et soutirer la couche aqueuse. Laver les liqueurs éthérées à trois reprises avec 25 cc d'eau. Réunir toutes les liqueurs aqueuses. Recevoir l'éther après passage sur un coton dans une fiole conique de 250 cc de capacité. Transvaser à nouveau les liqueurs aqueuses dans l'ampoule à décantation et les laver avec 20 cc d'éther à nouveau. Soutirer la couche aqueuse et la jeter. Laver trois fois l'éther avec 20 cc d'eau distillée et jeter chaque fois la liqueur aqueuse. Joindre alors la liqueur éthérée à la précédente après passage sur coton.

Evaporer l'éther au bain-marie. Il reste un résidu huileux. Y ajouter 25 cc de HCl N/10 très exactement mesurés, dissoudre en agitant. Titrer l'excès d'acide par NaOH N/10 en présence de méthyl-orange comme indicateur.

Soit P le poids de la prise d'essai et Y le nombre de centimètres cubes de NaOH utilisés, on a :

$$\frac{(25 - Y) \times 2,81}{P} = \% \text{ partie basique.}$$

Pour la caractérisation de la partie basique, on opère comme pour le dosage, mais au résidu d'évaporation de l'éther, on ajoute 0 gr. 20 d'acide citrique anhydre et 3 cc d'eau. Chauffer en agitant puis refroidir lentement. Filtrer et laver deux fois le résidu avec 5 cc d'eau distillée froide. Sécher. Le point de fusion du résidu (citrate de dipropylène) doit être compris entre 101° et 103° mesuré au tube de Thiele.

3) *Dosage de l'azote* : Il peut être effectué par microkjeldhal sur une prise d'essai de 0 gr. 06 environ du composé. La minéralisation est longue et difficile. Elle doit être faite lentement avec le plus grand soin, en chauffant doucement au début.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIENCES DE TOXICITE

1. — Expériences sur les rats blancs.

a) VOIE BUCCALE.

Le B-153 a été administré en solution à 30 % dans l'huile d'arachide par sonde œsophagienne.

Les résultats ont été notés après 72 heures. Nous les donnons ci-dessous sous forme de tableau.

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
1	6	1	16
2	6	4	66
3	3	3	100
4	4	4	100
5	3	3	100
6	3	3	100

Les résultats obtenus par Kleinberg pour le P.T.M.C. étaient les suivants :

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
1	5	0	0
2	5	0	0
3	5	0	0
4	5	1	20
5	5	4	80
6	5	5	100

De son côté, Mulinos, lors de ses expériences sur la toxicité du citrate de dipropylène par voie buccale avait obtenu les résultats ci-après :

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
0,5	2	0	0
1	4	0	0
1,25	6	2	33
1,3	3	2	66
1,5	5	5	100
2	2	2	100

Si l'on peut rapprocher ces divers résultats (la différence provient de ce que nous avons utilisé une solution de B-1-53 dans l'huile alors que les auteurs cités ont utilisé des solutions aqueuses de P.T.M.C. d'une part et des émulsions dans la gomme de citrate de dipropylène d'autre part), nous constatons que le B-1-53 paraît plus toxique que le P.T.M.C. et moins que la dipropylène. Mais il est probable que l'huile d'arachide favorise la pénétration du B-1-53 et, par voie de conséquence, augmente sa toxicité.

b) VOIE SOUS-CUTANÉE.

Le B-1-53 est administré en émulsion dans une solution de gomme adragante à 0,5 p. 100. Il a été préalablement dissout dans 0 cc 50 d'alcool à 100°. Le volume total injecté est de 3 cc environ.

Les résultats ont été notés après 72 heures.

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
1	6	0	0
2	12	4	33
3	12	1	8
4	12	7	50
5	12	6	50
6	12	10	83
7	6	6	100

Berke et Levenstein administrant le P.T.M.C. en solution aqueuse à 250 mgr. par cc avaient obtenu les résultats ci-dessous :

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
0,1	5	1	20
0,2	5	0	0
0,4	10	3	30
0,5	20	4	20
0,6	10	5	50
0,7	5	5	100
0,8	5	4	80

Mulinos a étudié la toxicité du chlorhydrate de dipropylène en solution aqueuse par voie intrapéritonéale :

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
0,035	12	0	0
0,04	10	4	40
0,05	5	5	100
0,10	5	5	100
0,25	5	5	100
0,50	5	5	100

Le B-1-53 par voie sous-cutanée chez le rat blanc nous a paru environ 10 fois moins toxique que le P.T.M.C. (dont il contient environ la moitié), ce qui réalise une diminution proportionnelle de la toxicité. Il doit cependant être tenu compte du fait que l'administration sous forme d'émulsion ralentit probablement la pénétration du produit. Pour cette raison, nous avons effectué quelques expériences nouvelles avec la dipropylène base en l'utilisant dans les mêmes conditions que le B-1-53.

Voici les résultats après 72 heures :

Dose en gr. par kg.	Nombre de rats en expérience	Nombre de +	%
0,15	12	0	0
0,22	6	2	33
0,25	12	5	41
0,28	10	1	10
0,30	10	8	80

Là aussi, il nous paraît que le B-1-53 est proportionnellement beaucoup moins toxique. Donc, par voie sous-cutanée, la combinaison paraît moins nocive que chacun de ses constituants.

Signalons que nous n'avons jamais observé de convulsions avec le B-1-53 comme les auteurs l'ont signalé (et comme nous avons pu le constater) avec la dipropylène ; les animaux sont abattus, ils paraissent somnoler, leur poil est hérissé ; ils n'ont pas de diarrhée.

2. — Autres animaux.

Nous rapportons ici les doses maxima de B-1-53 qui ont été administrées à divers animaux autres que le rat au cours de nos essais.

Chez le chien chloralosé, nous avons pu administrer :

a) *par voie intraveineuse* : 3 cgr. par kg. Le produit est dissout dans quelques gouttes d'alcool à 100° et émulsionné dans la solution de gomme adragante ;

b) *par voie stomacale* : 20 et 30 cgr. par kg. en utilisant la même suspension ;

c) *par voie rectale* : 12 cgr. 5 par kg. en solution dans l'huile d'arachide et le beurre de cacac.

Chez le lapin non anesthésié, jusqu'à 50 cgr. par kg. par sonde stomacale.

Aucun phénomène toxique, aucun trouble visible n'est apparu à ces doses, ainsi que nous l'analyserons plus loin.

TROISIEME PARTIE

EXPERIENCES REALISEES SUR LE CHIEN CHLORALOSE ET LE LAPIN

1. — Expériences de cholérèse.

La première difficulté des expériences de cholérèse est d'obtenir une anesthésie longue et qui ne trouble pas le débit de la bile.

Le chloralose est cholérétique et son action assez puissante est durable.

Il semble donc que l'on devrait attendre, pour essayer l'effet d'un médicament cholérétique, que cette action du chloralose s'épuise. Mais alors l'effet anesthésique diminue parallèlement et l'animal se réveille. Toute nouvelle injection de chloralose provoque à nouveau une augmentation de la cholérèse. Un certain nombre d'animaux dorment calmement et suffisamment longtemps pour que le produit à essayer étant administré alors que l'action sur le foie du chloralose est épuisée, le pouvoir cholérétique se manifeste. Mais d'autres se réveillent trop tôt pour cela. Dans ce cas, nous avons adopté la technique suivante, qui est une anesthésie mixte chloralose-barbiturique. Nous avons essayé successivement les dérivés sodiques

- de l'Amytal,
- du Kemital,
- du Nembutal.

De quelques essais que nous avons réalisés, il nous a semblé que l'administration intraveineuse de ces corps aux doses de 5 mgr à 1 cgr par kgr troublait la cholérèse, soit en l'augmentant brusquement, soit plus rarement en la diminuant, particulièrement pour les deux premiers. Nous avons alors utilisé la voie sous-cutanée, plus lente et moins choquante, et nous avons constaté que le Nembutal sodique paraît le meilleur, étant celui qui trouble le moins le débit de la bile.

Dans l'ensemble de nos expériences, nous avons opéré comme suit :

L'animal est chloralosé à 0 gr. 13 par kg. par injection intraveineuse d'une solution à 2 ou 3 % ; s'il ne paraît pas profondément endormi, nous

faisons une heure après une injection sous-cutanée de 5 mgr. par kg. de Nembutal sodique en solution à 2 %. A ce moment, nous commençons à recueillir les biles normales pendant 4 à 6 périodes de 20'. Dès que nous avons recueilli des quantités identiques pendant 2 ou 3 périodes successives, nous administrons le produit par la voie choisie, mais jamais moins de 2 h. 30 après le chloralose. A ce moment, nous faisons à nouveau une injection de 5 mgr. par kg. de Nembutal par voie sous-cutanée. Généralement, l'anesthésie est bonne pendant une heure encore, soit au total 3 h. 30 depuis l'injection de chloralose ; si le chien donne des signes de réveil, nous administrons une nouvelle dose du barbiturique. Nous avons réussi à garder ainsi des animaux endormis pendant 5 à 6 heures.

Voici un schéma moyen d'anesthésie :

- temps 0 : chloralose 0 gr. 13 par kg. à 2 à 3 % ;
 - temps 0 + 30 minutes : fistule choledocienne ;
 - temps 0 + 1 heure : début de la mesure de l'écoulement biliaire.
- Injection de barbiturique ;
- temps 0 + 2 h. 40 à 3 h. : administration du produit à étudier, injection de barbiturique ;
 - temps 2 h. 40 - 3 h. à 4 h. - 6 h. : mesure de l'écoulement avec quelquefois nouvelle administration de produit à essayer ou de barbiturique.

TECHNIQUE ET RESULTATS.

On pratique sur chaque animal endormi une fistule choledocienne en amont de l'abouchement duodénal ; l'écoulement biliaire est dérivé par une canule et un tube en nylon dans une éprouvette graduée. Le canal cystique est lié au bas de la vésicule.

La bile recueillie est mesurée et analysée (extrait sec, cholestérol et sels biliaires, p. 1000) par périodes de 20 minutes (7 à 8 périodes) avant et après l'administration du produit. La bile A est celle recueillie avant, la bile B, celle obtenue après l'administration du médicament.

Le B-1-53 a été administré :

a) *par voie stomacale*, au moyen d'une sonde en caoutchouc souple, de 40 cm de long. La dose du médicament est dissoute dans 1 cc d'alcool à 100° et émulsionnée dans un soluté de gomme adragante à 0,5 %. Les volumes absorbés sont de 30 à 40 cc pour les faibles doses, de 40 à 60 cc pour les plus fortes. Les doses choisies ont été de 1, 2, 3, 4, 5, 10 cgr par kgr. Les biles normales (biles A) sont recueillies une heure après l'injection de chloralose pendant 4 à 6 périodes de 20', les deux dernières périodes constituant l'échantillon de bile A. Les biles B sont constituées par les échantillons correspondant aux temps pendant lesquels apparaît la cholérèse maximum.

b) *par voie intraveineuse*, la même suspension que précédemment est utilisée, mais on ajoute seulement 0 cc 50 d'alcool absolu et le volume total est compris entre 5 et 6 cc. Doses 1 à 6 cgr. par kg.

c) *par voie rectale*, le B-1-53 est administré sous forme de suppositoire. Les travaux de certains auteurs ont montré que, par cette voie, un médicament pouvait fort bien impressionner le foie (12).

Les suppositoires d'un poids de 1 gr. 50 contiennent 0 gr. 50 de B-1-53 qu'on a dissout dans très peu d'huile d'arachide avant de l'incorporer au beurre de cacao. Le rectum de l'animal endormi est vidé, et on place, selon la dose, de 1 à 3 suppositoires. L'effet étant en général plus lent, on recueille la bile pendant 8 à 9 périodes de 20' après le moment de l'administration.

Dans un but de simplification, nous avons réuni les résultats sous la forme de 3 tableaux. Le tableau I contient les résultats de l'administration par voie buccale, le tableau III ceux de l'administration par voie intraveineuse et le tableau IV ceux de l'administration par voie rectale.

Nous avons réalisé également quelques expériences du même type, mais en utilisant le P.T.M.C. par voie buccale sous la forme de solution aqueuse aux doses de 1, 2, 3, 4, 5, 10 cgr. par kg. Les résultats sont résumés dans le tableau II.

CONCLUSIONS.

Analysons tout d'abord chaque groupe d'expériences.

1) ADMINISTRATION PAR VOIE BUCCALE.

A partir de 2 cgr. par kilogramme d'animal, le B-1-53 est constamment cholérétique, donc il augmente le volume de bile recueillie dans le même temps. L'effet est variable et ne semble pas proportionnel aux doses : ceci peut être expliqué par une irrégularité d'absorption due à la forme et la voie sous lesquelles nous avons dû administrer le produit. L'absorption doit cependant être assez rapide puisque le maximum d'action ne se situe jamais au-delà de la 7^e période c'est-à-dire jamais plus de 140 minutes après l'ingestion. Dans l'ensemble des expériences, l'écoulement de la bile augmente immédiatement après l'administration du produit, passe par un maximum puis diminue et, surtout pour les fortes doses, se maintient plus élevé qu'au normal, dans les limites de l'expérience.

Il est à noter que dans tous les cas où les analyses ont été effectuées, sauf un, il y a eu augmentation du cholestérol, des sels biliaires et de l'extrait sec total ou de deux au moins de ces constituants, dans la bile excrétée pendant la période considérée.

La composition centésimale de la bile en cholestérol, sels biliaires et

TABLEAU
ACTION CHOLERETIQUE DU

N° du chien	Poids du chien	Dose de B-1-53 en cg.		Cholérèse normale en cc	Cholérèse après B-1-53 en cc	Période optimum	Augmentation de la Cholérèse		Cholestérol 0/00		Sels biliaires 0/00	
		p. kg.	Totale				en cc	%	Bile A	Bile B	Bile A	Bile B
1	13	1	13	3	2,7	3°			0,10	0,16	1,80	1,55
2	14	1	14	4	4	1°			0,11	0,12	1,55	1,70
3	13	2	26	3,2	3,2	1°			0,21	0,28	2,10	2,60
4	17	2	34	3	6,1	4°	3,1	103	0,17	0,12	4,20	3,25
5	19	2	38	1,4	1,7	1°	0,3	21				
6	12	3	36	2,3	4,1	5°	1,8	78	0,28	0,15	3,70	2,90
7	13	3	39	3,2	4	7°	0,8	25	0,27	0,09	2,80	1
8	14	3	42	2	3,3	4°	1,3	65				
9	11	4	44	1,8	2,3	2°	0,5	28				
10	15	4	60	2,6	6	5°	3,4	135	0,75	0,57	3,75	2,10
11	15	4	60	0,6	3	5°	2,4	400				
12	20	4	80	4	5,2	4°	1,2	30	0,13	0,17	1,90	1,70
13	11	5	55	0,8	1,4	6°	0,6	75				
14	12	5	60	1	1,7	3°	0,7	70	0,27	0,19	3,40	2,30
15	11	10	110	2,4	3,2	7°	0,8	62	0,22	0,27	2,10	1,83
16	11	10	110	2,6	5,1	3°	2,5	104	0,37	0,32	3,75	3,50

TABLEAU
ACTION CHOLERETIQUE DU

N° du chien	Poids du chien	Dose de B-1-53 en cg.		Cholérèse normale en cc	Cholérèse après B-1-53 en cc	Période optimum	Augmentation de la Cholérèse		Cholestérol 0/00		Sels biliaires 0/00	
		p. kg.	Totale				en cc	%	Bile A	Bile B	Bile A	Bile B
28	22	1	22	6,1	7,9	3°	1,8	30	0,10	0,11	2,40	2,20
29	20	2	40	5,3	7,3	3°	2	37	0,13	0,17	1,90	1,70
30	11	3	33	1,9	3,5	2°	1,6	68	0,18	0,22	1,90	1,60
31	14	4	56	3,7	4,6	5°	0,9	25	0,22	0,20	1,80	1,60
32	15	5	75	2,5	4,8	2°	2,3	92	0,17	0,21	1,90	2,30
33	15	10	150	3,3	4,8	3°	1,5	45	0,12	0,14	1,55	1,70

B-1-53 PAR VOIE BUCCALE

Extrait sec 0/00		Cholestérol total pendant la période considérée			Sels biliaires totaux pendant la période considérée			Extrait sec total pendant la période considérée		
Bile A	Bile B	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %
49,76	46,90	0,00030	0,00043	43	0,0054	0,0042		0,149	0,127	
38,02	36,10	0,00044	0,00048	9	0,0062	0,0068	10	0,152	0,144	
48,87	55,60	0,00067	0,00090	34	0,0067	0,0083	24	0,156	0,178	11
52,60	51,60	0,00051	0,00072	41	0,0130	0,0198	52	0,158	0,316	100
50,70	47,28	0,00064	0,00062		0,0085	0,0119	40	0,166	0,194	11
70,83	48,30	0,00086	0,00036		0,0090	0,0040		0,227	0,193	
73,60	54,80	0,00195	0,00342	75	0,0098	0,0126	29	0,191	0,329	72
52,70	54,80	0,00052	0,00089	71	0,0076	0,0085	12	0,211	0,284	35
54	47,20	0,00027	0,00032	19	0,0034	0,0037	9	0,054	0,080	48
44,97	34,80	0,00053	0,00086	62	0,0050	0,0059	18	0,108	0,111	3
46,14	41,28	0,00096	0,00163	70	0,0098	0,0179	83	0,200	0,211	6

II

PTMC PAR VOIE BUCCALE

Extrait sec 0/00		Cholestérol total pendant la période considérée			Sels biliaires totaux pendant la période considérée			Extrait sec total pendant la période considérée		
Bile A	Bile B	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %
47,08	44,60	0,00061	0,00087	42	0,0146	0,0173	18	0,267	0,352	31
57,20	54,80	0,00069	0,00124	80	0,0101	0,0124	23	0,303	0,400	32
53,20	52,80	0,00034	0,00077	127	0,0036	0,0056	55	0,101	0,185	84
36,60	28	0,00081	0,00092	13	0,0066	0,0074	12	0,135	0,129	
52,30	60,30	0,00042	0,00101	140	0,0048	0,0110	129	0,131	0,289	120
48,20	49,20	0,00040	0,00067	67	0,0051	0,0082	60	0,159	0,236	48

TABLEAU

ACTION CHOLERETIQUE DU

N° du chien	Poids du chien	Dose de B-1-53 en cg.		Cholérèse normale en cc	Cholérèse après B-1-53 en cc	Période optimum	Augmentation de la Cholérèse		Cholestérol 0/00		Sels biliaires 0/00	
		p. kg.	Totale				en cc	%	Bile A	Bile B	Bile A	Bile B
17	16	1	16	4	3,5							
18	20	1	20	5	6,9	2°	1,9	38				
19	19	2	38	4,6	5,5	1°	0,9	20	0,37	0,33	2,90	2,80
20	12	2	24	3,4	3,6	2°	0,6	6	0,18	0,14	3,54	3,08
21	20	3	60	3,5	8	2°	4,5	128	0,49	0,33	3,95	3,15
22	20	3	60	1,5	4	3°	2,5	166	0,12	0,15		
23	11	4	44	0,8	1,1	3°	0,9	110				
24	20	4	80	6	9	4°	3	50	0,16	0,14		
25	15	5	75	3	3,6	2°	0,6	20				
26	12	5	60	5,9	6,8	2°	0,9	15	0,17	0,16		
27	13	6	78	6,7	9	2°	2,3	34				

TABLEAU

ACTION CHOLERETIQUE DU

N° du chien	Poids du chien	Dose de B-1-53 en cg.		Cholérèse normale en cc	Cholérèse après B-1-53 en cc	Période optimum	Augmentation de la Cholérèse		Cholestérol 0/00		Sels biliaires 0/00	
		p. kg.	Totale				en cc	%	Bile A	Bile B	Bile A	Bile B
34	13	3,7	50	1,3	2,5	4°	1,2	92	0,25	0,19	2,15	1,70
35	12	4,1	50	1,7	2,7	6°	1	58	0,27	0,18	2,95	1,10
36	10	5	50	1,8	1,8		0	0	0,24	0,17	1,55	1,65
37	12	4,3	50	1,5	2,2	3°-4°	0,7	46	0,16	0,13	1,7	1,55
38	8	6,2	50	1,5	2,5	8°	1	66				
39	12	8,3	100	1,5	2,4	8°	0,9	60	0,19	0,12	2,20	1,45
40	8	12,5	100	0,5	1,1	4°	0,6	120	0,19	0,22	1,70	1,85
41	11	9	100	4,1	4		0	0				
42	13	7	100	4	4,8	7°	0,8	20	0,14	0,15	1,50	1,45
43	13	7	100	1	1,7	5°	0,7	70	0,27	0,22	2,25	2,10
44	12	12,5	150	1,5	2,5	4°	1	66	0,17	0,17	1,40	1,50

III

B-1-53 PAR VOIE INTRA VEINEUSE

Extrait sec 0/00		Cholestérol total pendant la période considérée			Sels biliaires totaux pendant la période considérée			Extrait sec total pendant la période considérée		
Bile A	Bile B	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %
46,70	55,10	0,00170	0,00180	6	0,0133	0,0154	16	0,215	0,303	40
70,80	51,96	0,00060	0,00050		0,0129	0,0110		0,241	0,187	
113,30	81,60	0,00170	0,00260	55	0,0138	0,0152	83	0,397	0,653	64
49,78	40,26	0,00018	0,00060	233				0,075	0,161	115
53,32	41,62	0,00096	0,00126	31				0,320	0,375	17
55,50	64	0,00100	0,00109	9				0,327	0,435	33

IV

B-1-53 PAR VOIE RECTALE

Extrait sec 0/00		Cholestérol total pendant la période considérée			Sels biliaires totaux pendant la période considérée			Extrait sec total pendant la période considérée		
Bile A	Bile B	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %	Bile A	Bile B	Aug. %
69,60	63,25	0,00033	0,00048	45	0,0028	0,0043	53	0,090	0,158	75
95,50	47,25	0,00046	0,00049	7	0,0050	0,0030		0,162	0,128	
63,40	53	0,00043	0,00031		0,0030	0,0030		0,114	0,085	
42,50	37,75	0,00024	0,00029	20	0,0026	0,0034	30	0,064	0,083	30
92,40	56	0,00029	0,00029	0	0,0033	0,0035	6	0,138	0,135	
53	58	0,00010	0,00024	140	0,0009	0,0020	122	0,026	0,064	140
41,10	37,60	0,00056	0,00062	11	0,0066	0,0070	17	0,164	0,180	10
91,07	86,95	0,00027	0,00037	37	0,0027	0,0036	44	0,092	0,149	62
43,60	43,40	0,00026	0,00043	65	0,0021	0,0038	81	0,065	0,109	68

extrait sec total varie tantôt en plus, tantôt en moins, dans des proportions restreintes : on peut considérer qu'elle reste normale bien que le volume excrété soit augmenté.

2) ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Les résultats, pour un nombre d'expériences plus faible, sont superposables aux précédents. Ils paraissent légèrement inférieurs dans l'ensemble, mais nous pensons que les conditions particulières d'injection intraveineuse d'une solution aussi hétérogène ne sont pas favorables à la manifestation des propriétés du B-1-53, propriétés qui ont cependant été mises en évidence par ces expériences.

L'optimum d'effet apparaît plus tôt que par voie buccale et n'a pas dépassé la 4^e période de vingt minutes. Les mêmes observations que précédemment peuvent être faites sur la composition de la bile excrétée.

3) ADMINISTRATION PAR VOIE RECTALE.

Là aussi les conditions expérimentales n'étaient pas favorables. L'absorption du principe actif peut être variable et dépendre de quelques facteurs dont la position des suppositoires n'est pas le plus négligeable (12). Cependant l'effet cholérétique est visible pendant la durée de l'expérience, il est naturellement plus lent que par les autres voies, et là aussi ne se montre pas proportionnel aux doses administrées. Nous avons enregistré deux échecs sur 11 expériences effectuées, échecs peut-être dus à la durée relativement courte de l'expérience en fonction du mode d'administration.

4) P.T.M.C. PAR VOIE BUCCALE.

Nous avons réalisé six expériences avec le P.T.M.C. seul, à titre comparatif. La forme d'administration utilisée a été la même que pour le B-1-53, mais le produit étant soluble dans l'eau, il s'agissait en réalité, non d'une suspension, mais d'une solution vraie, forme plus favorable à une telle étude.

Dans l'ensemble, l'action nous a semblé plus rapide, ce qui paraît normal pour une solution. L'effet cholérétique nous a paru là encore inégal et non absolument proportionnel aux doses : il varie de 25 à 92 %.

En ce qui concerne la composition de la bile, nous notons des augmentations de même ordre qu'avec le B-1-53, peut-être légèrement supérieures à doses égales.

En définitive, les expériences dont nous avons rapporté les résultats sous forme de tableaux résumés, nous ont montré que le B-1-53 possède une action cholérétique par les trois voies d'administration utilisées : buccale, intraveineuse, rectale.

Ce premier résultat est constant bien qu'il semble variable avec les animaux et pour la voie rectale, légèrement irrégulier dans les conditions de l'expérience.

Dans la presque totalité des cas, le B-1-53 augmente le volume de bile excrétée pendant la période considérée, ainsi que la quantité de ses éléments constitutifs, en lui conservant une composition centésimale normale.

Signalons que l'insolubilité dans l'eau du produit n'a pas été favorable à la mise en évidence de ses propriétés cholérétiques et que, en outre, la narcose ralentit l'absorption lors de l'administration par voie stomacale.

Bien qu'il soit difficile de faire un parallèle très précis entre B-1-53 et P.T.M.C., nous avons essayé de comparer les résultats obtenus dans les deux séries d'expériences par voie buccale. Un milligramme de P.T.M.C. correspond à 1 mgr. 41 de B-1-53 en rapportant l'activité cholérétique des deux composés à l'ester p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique. Malgré son insolubilité dans l'eau, nous pouvons constater que, à doses comparables, le B-1-53 a produit une augmentation de cholérèse plus importante dans un grand nombre des cas que celle produite par le P.T.M.C. seul. Les chiffres extrêmes sont 25 % et 400 % avec le B-1-53 et 37 % et 92 % avec le P.T.M.C.

Ces résultats nous conduisent à penser que, à teneur égale en ester-p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-monocamphorique, le B-1-53 serait le plus actif des deux composés.

2. — Autres expériences réalisées chez le chien chloralosé.

a) ACTION SUR QUELQUES APPAREILS.

Lors de certaines expériences de cholérèse, nous avons enregistré le fonctionnement physiologique de quelques appareils : pression carotidienne, mouvements respiratoires et intestinaux. Nous n'avons constaté aucun changement durable dans le fonctionnement de ces appareils. Par voie intraveineuse, la pseudo solution de B-1-53 provoque une chute de pression sans troubles cardiaques apparents, et le niveau de tension se rétablit progressivement.

b) ACTION SUR LA DIURESE.

De même, nous avons recherché, au cours d'expériences de cholérèse, si le B-1-53 possédait une action directe sur la diurèse, le médicament étant administré par sonde stomacale. Nous réunissons dans le tableau V les résultats obtenus par la méthode classique : fistule d'un uretère à proximité de la vessie, l'urine étant dérivée sur un tambour manipulateur qui impressionne un tambour inscripteur. On enregistre pendant 40 minutes la diurèse normale, et pendant 2 à 3 périodes de même durée, la diurèse après administration du B-1-53.

Nous constatons ainsi que les diurèses normalement abondantes (au-

delà de 80 gouttes) ne sont pas augmentées. Celles dont le débit est inférieur le sont toujours, d'une manière assez variable d'ailleurs.

TABLEAU V

N° du chien	Poids en kg.	Dose par kg.	Dose totale	Diurèse normale en gouttes par 40'	Diurèse après B-1-53 en gouttes par 40'	Période optima	Augmentation ou diminution %
1	14	1	14	72	82	2°	+ 13
2	13	1	13	74	95	2°	+ 14
3	13	2	26	26	37	1°	+ 42
4	17	2	34	209	186		— 11
7	13	3	39	223	83		— 62
8	14	3	42	85	76		— 12
13	12	5	60	63	101	2°	+ 60
14	11	10	110	104	72		— 30
15	11	10	110	32	57	2°	+ 43

3. — Expériences effectuées chez le lapin.

A la suite des expériences de diurèse, nous nous sommes demandés si le B-1-53 ne possédait pas le pouvoir de modifier le volume et la composition centésimale de l'urine par action à la fois hépatique et rénale. C'est pour cela que nous avons réalisé une série de 10 expériences sur le lapin. Cet animal est mis dans des cages possédant un dispositif pour recueillir intégralement les urines. Après quelques jours d'adaptation, on lui donne par 24 heures la nourriture standard suivante : son 60 gr., avoine 40 gr. mouillés avec 100 gr. d'eau du robinet, carottes fraîches 125 gr. On recueille toutes les 24 heures les urines qui sont mesurées et analysées pour ce qui est des chlorures et de l'urée. La période normale dure de 3 à 5 jours et on fait la moyenne des chiffres obtenus par animal. Ensuite on administre à ce dernier, par sonde stomacale, le B-1-53 sous la forme de suspension déjà décrite aux doses de 5, 10, 20, 30, 40, 50 cgr. par kg. (volume de la solution 20 cc. environ) et on observe à nouveau la diurèse pendant 4 à 5 jours. Le tableau VI résume les expériences effectuées. La dose de 40 cgr. par kg. paraît assez favorable ou l'on constate l'augmentation constante du volume urinaire et de l'urée par 24 heures ; l'élévation

du taux des chlorures, soit pour mille, soit par 24 heures se constate dans plus de la moitié des expériences.

TABLEAU VI

Dose en cgr. par kg.	Nombre essais réalisés	Volume d'urine	Taux des chlorures		Taux de l'urée	
			0/00	par 24 h	0/00	par 24 h.
5	1		+	+		
10	1		+	+	+	+
20	2	+ (1)	+ (1)	+ (1)		+ (1)
30	2	+ (1)	+ (1)	+ (1)		
40	3	+ (3)	+ (1)	+ (1)	+ (1)	+ (3)
50	1		+	+		

Le chiffre entre parenthèses indique le nombre de cas où l'accroissement a été constaté.

QUATRIEME PARTIE

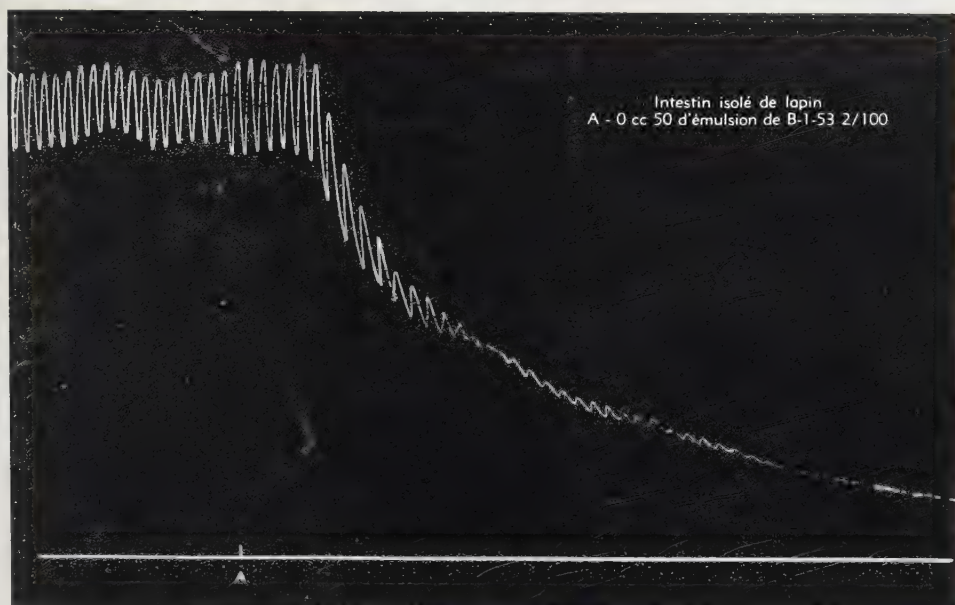


PLANCHE I

Action du B-1-53 sur l'intestin isolé de lapin. A la concentration finale de 1/40.000 le B-1-53 provoque une brusque chute du tonus, puis plus lentement l'arrêt des contractions.

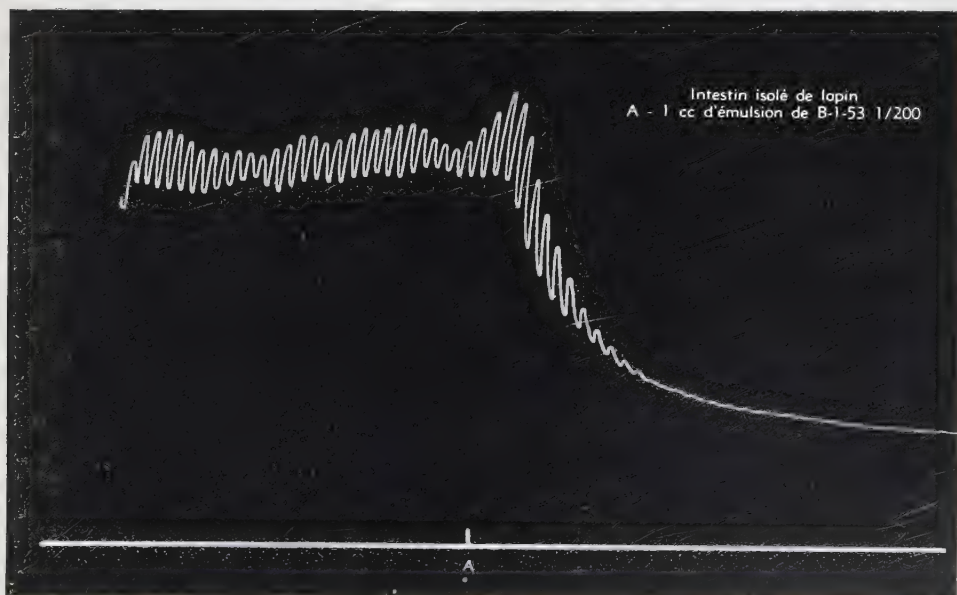


PLANCHE II

Action du B-1-53 sur l'intestin isolé de lapin. A la concentration finale de 1/20.000 le B-1-53 provoque une chute très brutale du tonus et l'arrêt rapide des contractions.



PLANCHE III

Effet curatif et protecteur du B-1-53 contre le spasme induit par la pilocarpine sur l'intestin isolé de lapin. A la concentration finale de 1/66.000 le B-1-53 réduit le spasme provoqué par la pilocarpine à la concentration de 1/1.000.000 et protège efficacement contre un nouveau spasme pilocarpinique.

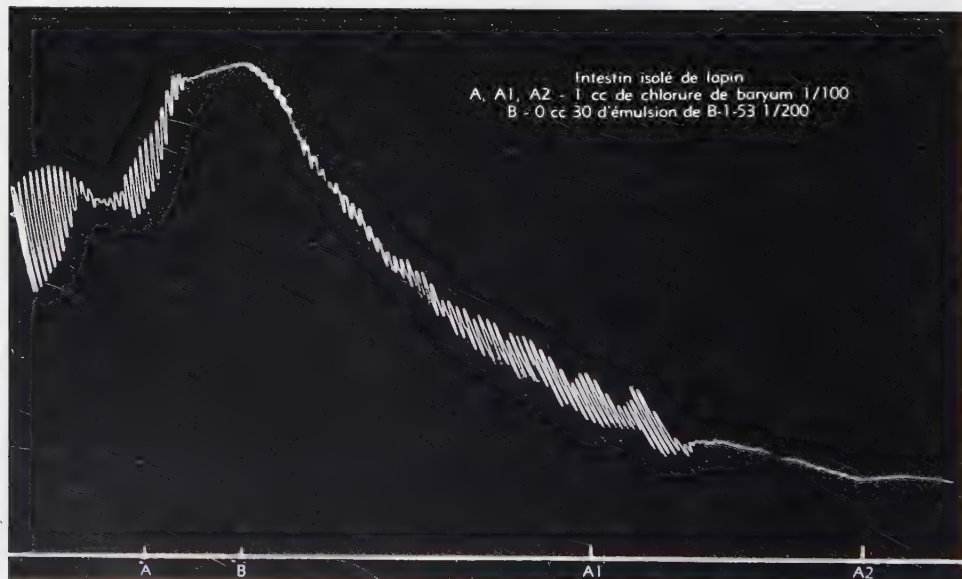


PLANCHE IV

Effet curatif et protecteur du B-1-53 contre le spasme induit par le chlorure de baryum sur l'intestin isolé de lapin. A la concentration finale de 1/66.000 le B-1-53 réduit le spasme provoqué par le chlorure de baryum à la concentration de 1/10.000 et protège efficacement contre un nouveau spasme dû à une nouvelle addition de chlorure de baryum.

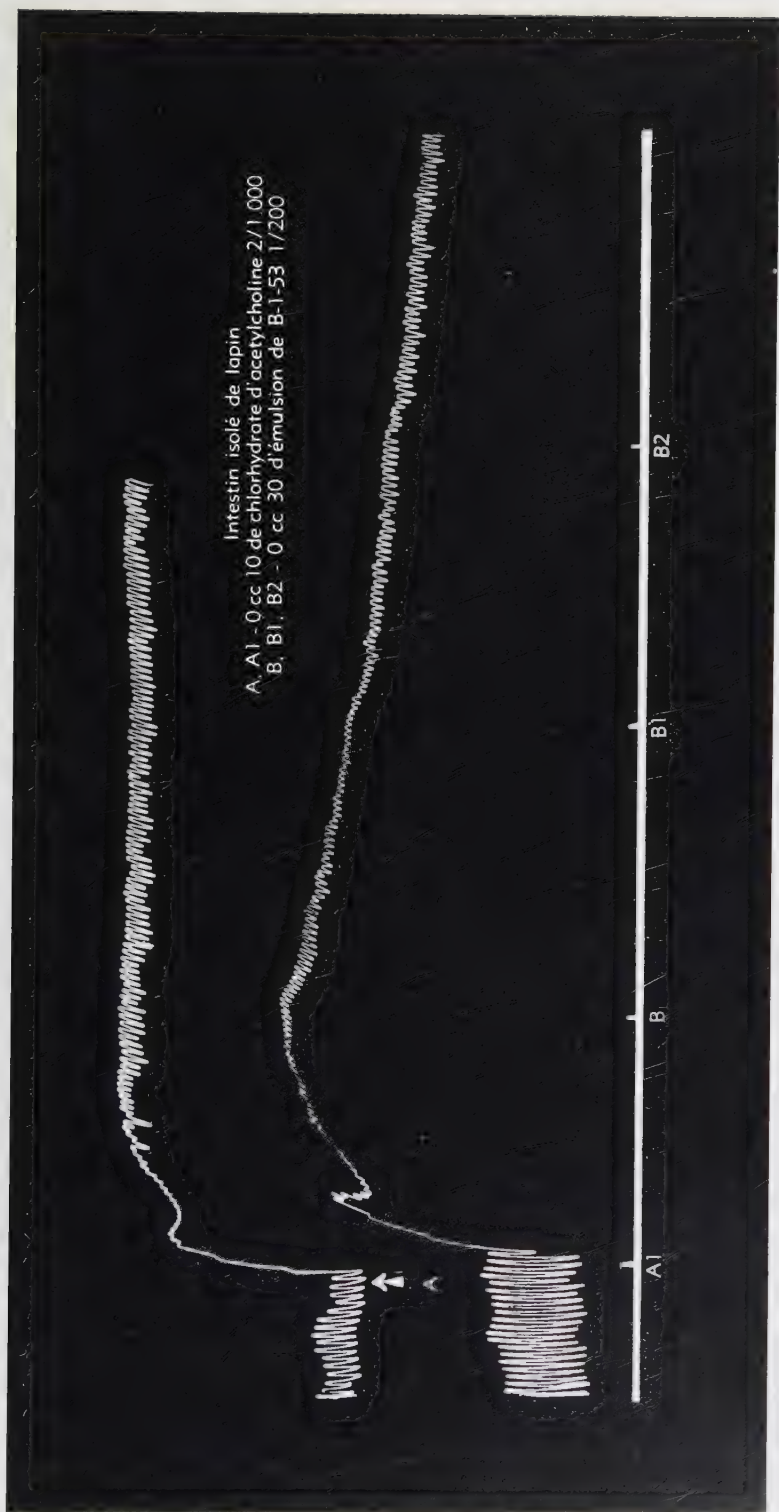


PLANCHE V

Effet curatif de B-1-53 sur le spasme induit par le chlorhydrate d'acetylcholine sur l'intestin isolé de lapin.
En haut : effet spasmogène du chlorhydrate d'acetylcholine à la concentration de 1/500 000.
En bas : B-1-53 fait chuter lentement le tonus mais ne réduit pas totalement le spasme.

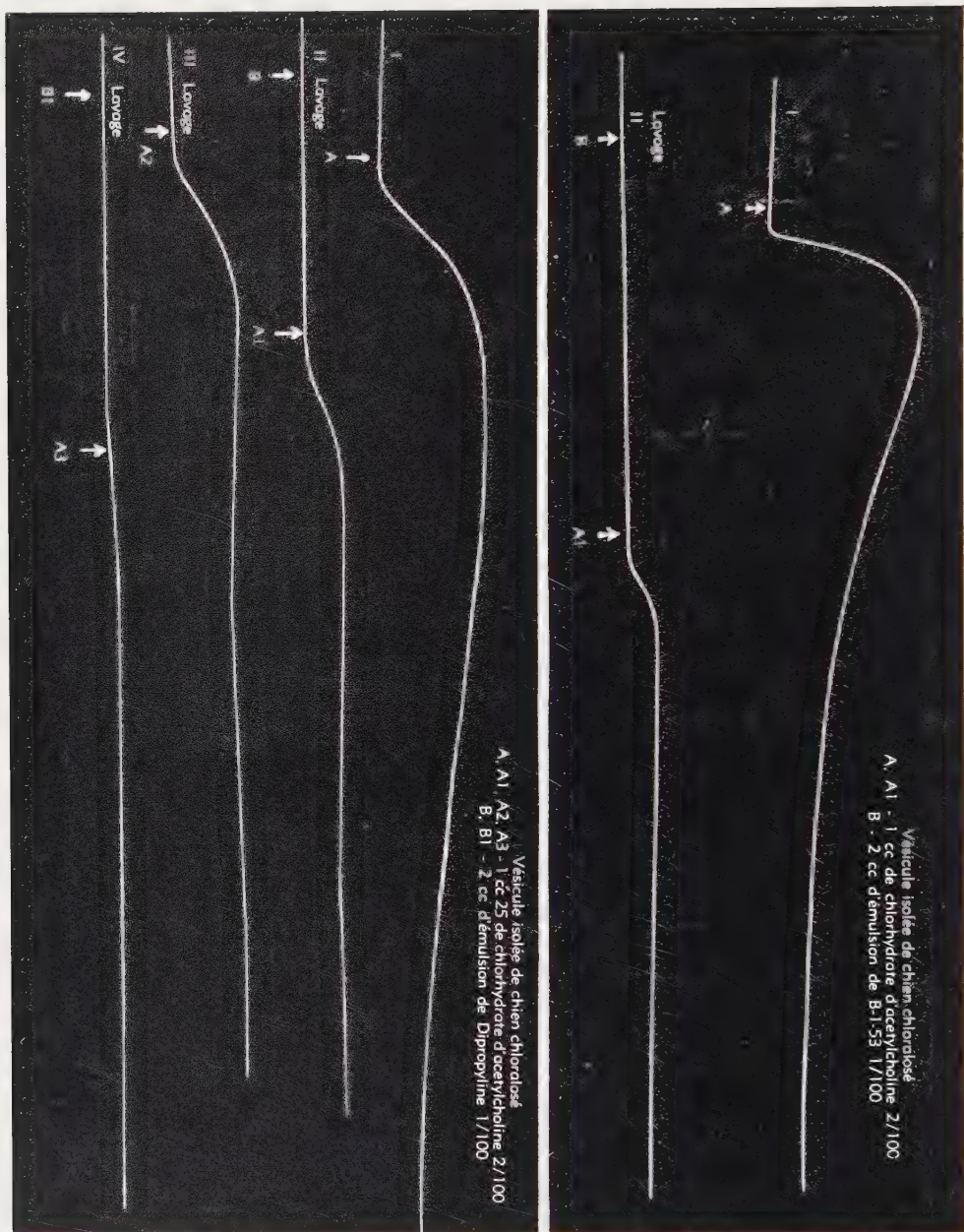


PLANCHE VI

Effet protecteur de B-1-53 contre le spasme de la vésicule isolée de chien induit par le chlorhydrate d'acetylcholine. Le chlorhydrate d'acetylcholine à la concentration de 1/5.000 provoque un spasme de la vésicule biliaire isolée de chien (tracé du haut).

Le B-1-53 à la concentration de 1/5.000 réduit considérablement la hauteur du spasme (tracé du bas).

PLANCHE VII

Effet protecteur de la dipropylène contre le spasme de la vésicule isolée de chien induit par le chlorhydrate d'acetylcholine.

Le chlorhydrate d'acetylcholine à la concentration de 1/4.000 provoque un spasme de la vésicule biliaire isolée de chien (tracés I et III).

La dipropylène à la concentration de 1/5.000 réduit considérablement la hauteur du spasme (tracés II et IV).

EXPERIENCES REALISEES SUR LES ORGANES ISOLEES

Nous avons employé des fragments d'intestins de rat, de lapin, et des vésicules isolées de chiens chloralosés.

Ces organes ont été utilisés dans l'appareil classique (méthode de Magnus) qui permet leur survie en liquide de Tyrode chauffé à 38° et oxygéné, et l'enregistrement des contractions spontanées ou provoquées (volume des cuves utilisées : 100 cc. pour les intestins, 150 cc. pour les vésicules).

1. — Expériences effectuées sur l'intestin isolé.

A) DE RAT BLANC.

Dans ces essais, nous avons employé le B-1-53 sous la forme suivante : on pèse 1 gr. du produit que l'on dissout dans 10 cc. d'alcool à 100°, puis cette solution est émulsionnée dans q.s.p. 100 cc. d'eau distillée ; le flacon est agité fréquemment et maintenu à la température de 30 à 40° environ. Il est bien évident que cette solution est loin de favoriser l'action du B-1-53, mais elle nous a paru être la moins mauvaise de celles que nous avons essayées avec d'autres solvants. Nous avons opéré comparativement avec la dipropyline qui est soluble sous forme de chlorhydrate et qui manifeste ainsi plus facilement ses propriétés. Donc, la comparaison ne peut être que relative. En conséquence, nos essais sont davantage des expériences de mise en évidence des propriétés spasmodiques du B-1-53 que des tests de supériorité de ce dernier sur la dipropyline.

Voici schématisés les résultats obtenus :

a) *Dipropyline solution à 1 p. 200* : Doses injectées dans 100 cc. de liquide de Tyrode : 0 cc. 10 à 1 cc. Concentration 1/200.000 à 1/20.000.

Généralement on constate, après un petit spasme, une baisse ou une chute du tonus en même temps qu'une diminution puis l'arrêt complet des mouvements de l'organe isolé. L'action est visible dès 0 cc. 10, mais elle est irrégulière ; elle est constante à partir de 0 cc. 25.

b) B-1-53 : utilisé uniquement sous forme d'émulsion à 1 p. 100. Doses : 0 cc. 25 à 2 cc. Concentration 1/40.000 à 1/5.000.

Dans ces essais, nous avons souvent constaté l'apparition d'une petite

contraction qui précède la diminution ou l'arrêt des mouvements et la baisse du tonus. De 0 cc. 25 à 1 cc. de l'émulsion les phénomènes sont irréguliers. A partir de 1 cc., chute et arrêt se produisent presque toujours (après lavage l'intestin récupère ses mouvements) précédés d'un spasme. A la dose de 1 cc. 50, l'arrêt des mouvements s'est produit rapidement 5 fois sur 5 expériences réalisées.

B) DE LAPIN.

Cet organe est plus sensible ; aussi avons-nous utilisé une émulsion à 1 p 200 de B-1-53 exclusivement au lieu d'une émulsion à 1/100. L'action négative se voit dès 0 cc. 25 : chute et diminution de l'amplitude. Nous reproduisons des tracés avec 0 cc. 50 et 1 cc. (planches n^{os} I et II).

Nous avons recherché avec ces intestins l'action anticontracturante de B-1-53 sur le spasme produit par des spasmogènes comme la pilocarpine, le chlorure de baryum, l'acétylcholine, le produit spasmolytique étant administré, soit préventivement, soit curativement. Les tracés que nous rapportons nous dispensent de longs développements : le B-1-53 nous a paru agir dans tous les cas. Il réduit et prévient à la dose de 0 cc. 30 le spasme pilocarpinique (planche n^o III) ; il agit de même sur le spasme dû au chlorure de baryum (planche n^o IV). Enfin, dans les deux courbes de contraction acétylcholinique reproduites dans la planche n^o V, on constate que l'administration de B-1-53 réduit la durée de l'hypertonie.

Nous n'avons pas prolongé au-delà notre expérimentation sur l'intestin isolé de lapin, car nous pensons que les courbes obtenues sont suffisamment caractéristiques de l'action que nous voulions mettre en évidence.

CONCLUSIONS.

Le B-1-53 possède sur l'intestin isolé les propriétés spasmolytiques et antispasmodiques de la dipropylène. Il ne nous paraît pas possible d'aller au delà dans nos conclusions et de dire que toutes proportions gardées, elles sont supérieures à celles de cette dernière. Il paraîtrait même — à la comparaison littérale des résultats obtenus sur l'intestin isolé de rat — qu'elles sont légèrement inférieures.

Mais cette dernière constatation serait tout aussi injuste car en réalité nous n'avons pas opéré dans les mêmes conditions : une émulsion (B-1-53) est certainement moins active qu'une solution vraie, plus diffusible.

Pour cette raison, nous estimons que les propriétés de la dipropylène sont conservées intactes dans son dérivé.

2. — Expériences réalisées sur les vésicules isolées de chien chloralosé.

A. — TECHNIQUE : Les vésicules prélevées sur le chien endormi sont placées dans du liquide de Tyrode chauffé et oxygéné et utilisées à la manière des fragments d'intestin isolé, mais en cuve de 150 cc. Chez les

gros animaux nous avons quelquefois réduit la masse de tissu pour opérer dans des conditions aussi comparables que possible.

La vésicule n'est pas animée de mouvements automatiques, mais elle se contracte sous l'influence de quelques agents spasmogènes, parmi lesquels l'acetylcholine. Par des essais préliminaires, nous avons constaté que cette contraction n'est pas proportionnelle à la quantité d'acetylcholine administrée, qui a varié de 1 cc. à 1 cc. 5 de solution à 2 p. 100. De plus, elle est très variable en intensité d'une vésicule à l'autre. Enfin, certains organes n'ont pas réagi, même à des doses plus élevées de contracturant. En outre, il est important de noter que, si l'on répète après lavage de l'organe l'administration d'acetylcholine, l'effet diminue dans la plupart des cas. Nous avons donc établi des statistiques de diminution normale de l'effet contracturant, que nous avons comparé avec celles obtenues après administration du produit spasmolytique. Dans la majorité des essais, ces dernières furent plus accentuées que la normale, ce qui élimine le facteur d'épuisement de l'action.

Les produits B-1-53 et dipropylène ont été utilisés (en émulsion) à 1 p. 100 dans l'eau distillée, le produit étant préalablement dissout dans 10 cc d'alcool à 100°. Nous les avons utilisés préventivement et nous donnons ci-dessous un protocole expérimental type :

- obtention de la courbe normale après addition d'acetylcholine,
- lavage à deux reprises de la vésicule (durée 10'),
- injection du produit (1 à 5 cc) attente 5',
- injection d'acetylcholine et comparaison avec la première courbe.

Nous avons constaté qu'administrés curativement, c'est-à-dire au maximum de la contraction, B-1-53 et dipropylène ont une activité faible ou inexistante à la dose de 1 à 3 cc d'émulsion à 1/100.

B. — RESULTATS : ils sont résumés dans les tableaux ci-après VII, VIII et IX. En outre, les planches VI et VII reproduisent deux tracés caractéristiques, l'un de l'action du B-1-53, l'autre de celle de la dipropylène.

TABLEAU VII

Diminution normale de l'amplitude des spasmes de la vésicule isolée lors de doses répétées d'acetylcholine et lavages successifs

1 ^{re} dose d'acetylcholine en cc.	Haut. du spasme en centimètres	2 ^e dose d'acetylcholine en cc.	Haut. du spasme en centimètres	% de dimi- nution entre 2 et 4	3 ^e dose d'acetylcholine en cc.	Haut. du spasme en centimètres	% de dimi- nution entre 4 et 7
1	3,1	1	2,2	29	1	1,8	18
1	2,8	1	2,8	0	1	1,6	44
1	0,7	1	0,5	28			
1,25	3,5	1,25	1,8	48	1,25	0,3	83
1,5	2,2	1,5	2,2	0	1,5	2,2	0

TABLEAU VIII

*Action préventive du B-1-53 sur le spasme de la vésicule isolée,
provoqué par l'acetylcholine*

B-1-53 (émulsion à 1 % contenant 10 cc. d'alcool à 100°). Acetylcholine 2/100.

Dose d'acetylcholine en cc.	Hauteur maximum du spasme en cm	Dose de B-1-53 en cc.	Hauteur maximum du spasme en cm	% de diminution
1	4,6	2	2,6	43
1	4,8	2	0,9	81
1,5	2,4	2	1,4	42
1,5	3,4	2	0,3	91
1	1,9	3	0,7	63
1,5	2,5	3	1,5	40
1,5	2,5	3	1,4	44
1	0,8	4	0,6	25
1,5	0,8	4	0,6	25
1	1,9	5	0,2	89

TABLEAU IX

*Action préventive de la dipropyline sur le spasme de la vésicule isolée,
provoqué par l'acetylcholine*

Dipropyline (émulsion à 1 % contenant 10 cc. d'alcool à 100°).
Acetylcholine 2/100

Dose d'acetylcholine en cc.	Hauteur maximum du spasme en cm	Dose de Dipropyline en cc.	Hauteur maximum du spasme en cm	% de diminution
1	1,8	1	0,4	78
1	0,6	1	0,15	75
1	1,5	1,5	0,4	78
1,25	1,6	2	0	100
1,25	2	2	0	100
1,25	3,7	2	1,1	70
1	1,4	2	0	100
1,25	3,6	3	0,3	91

C. — CONCLUSIONS :

Les résultats obtenus avec la dipropylène sont les plus spectaculaires et la protection contre le spasme est toujours très supérieure à la diminution normale maximum de l'effet contracturant de l'acetylcholine (48 %).

Avec le B-1-53 cet effet semble plus irrégulier et seulement supérieur 4 fois sur 10 à la diminution normale maximum de l'acetylcholine.

Si l'on admet que ce composé contient environ 50 % de dipropylène, à la dose de 2 cc. (correspondant par conséquent à 1 cc. de dipropylène), il donne un chiffre plus élevé (91 %) que ce dernier (78 %).

Les autres résultats sont inférieurs, mais ils correspondent à des doses de dipropylène plus faibles que la dose minimum essayée pour ce produit. Cependant, on peut dire que le corps de synthèse agit dans tous les cas et que son action est sensible pour des concentrations de 1/15.000 exprimées en dipropylène base.

Ces résultats, certes, ne démontrent pas (à proportions égales) une supériorité absolue du B-1-53 sur la dipropylène, mais démontrent à notre sens son pouvoir antispasmodique préventif, même dans des conditions expérimentales défavorables et à des doses plus faibles.

EXPERIENCES DE MANOMETRIE BILIAIRE

Nous avons utilisé pour ces recherches l'appareil et la technique de Caroli modifiés par Fourest. Chez le chien chloralosé, on met en communication le fond de la vésicule — par un fin trocard continué par un tube en caoutchouc — avec un manomètre rempli de soluté physiologique, portant un petit réservoir au sommet de l'une de ses branches, gradué en 40 divisions et dont on règle le 0 à la hauteur approximative de la vésicule. On ferme le circuit entre le manomètre et la vésicule à l'aide d'une pince. En ouvrant celle-ci on obtient le passage du soluté physiologique dans la vésicule, et lorsqu'elle est pleine, dans le duodenum. La vitesse de cet écoulement de soluté physiologique que l'on mesure en le fractionnant à intervalles réguliers toutes les 10 secondes par exemple, traduit en quelque sorte la perméabilité du sphincter d'Oddi : largement ouvert, il autorise un écoulement rapide ; resserré, il le ralentit. De même un chiffre de stabilisation inférieure plus faible indique une décontraction du conduit vésiculaire. On renouvelle les manœuvres environ toutes les 15 à 20 minutes.

Nous avons réalisé 4 expériences où le B-1-53 a été administré par sonde stomacale sous forme d'émulsion déjà utilisée pour les expériences de cholérèse aux doses de 2 cgr. par kg., 3 cgr. par kg., 4 cgr. par kg. (2 essais). En outre, une expérience a été réalisée avec la seule solution eau distillée, gomme adragante, alcool, pour nous permettre d'apprécier si l'introduction dans l'estomac d'un volume de liquide de l'ordre de 20 cc. n'était pas capable de donner des résultats comparables.

Dans toutes nos expériences, le B-1-53 a agi rapidement, et son action s'est prolongée dans les limites de l'expérience, c'est-à-dire 1 à 2 heures : il paraît donc faciliter l'ouverture du sphincter d'Oddi, et par conséquent autoriser une évacuation plus rapide de la vésicule dans le duodenum ce qui, somme toute, peut être considéré comme un effet chologogue.

Voici, à titre d'exemple, le protocole de l'expérience n° 2 (chien 8 kg. 3, 3 cgr. par kg.).

Au départ : chiffres relevés sur le manomètre toutes les 10 secondes.

14 h. 35.			<i>Au départ : 15 (chiffre de stabilisation inférieure).</i>			
40	40	40	40	40	40	40
26,5	28	29,5	30,5	30	31,5	30
18,5	21	22,5	26,5	24,5	26,5	25
15,5	17	20	22,5	20,5	24	21
14,5	15,5	19	21	19	21,5	19
14,5	15	18	20,5	18,5	20	17
14,5	14,5	17	19,5	18	20	15
14	14,5	17	18	18	18,5	15
				17,5	17,5	15

Ingestion entre 14 h. 45 - 15 h. de 3 cgr. par kg. de B-1-53 sous forme d'émulsion (gomme adragante, alcool à 100°, eau distillée).

15 h. 10			<i>Au départ : 5</i>	
40	40	40	40	40
26	25	22	24	25
17	16	14	15,5	15,5
12,5	11	9,5	10	10
9	8	7,5	8	8
8	7	6,5	7	6,5
7	6,5	6	6	6
6,5	6	5,5	5,5	6
6	5,5	5,5	5,5	5,5

15 h. 30			<i>Au départ : 6</i>	
40	40	40	40	40
22,5	24	23	23,5	23
16	17	15,5	15,5	15,5
12	11,5	11	11	11
9,5	10	9	9	9
8	9	8	8	8
7,5	8	7,5	7,5	8
7	8	7,5	7,5	7,5
6,5	7,5		7,5	7,5
	7	7		

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, il n'est peut-être pas inutile d'en résumer brièvement les points essentiels et d'en tirer les conclusions qui s'en dégagent.

Le sel de bis-phenyl-3-propyl-ethyl-amine de l'ester p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-mono-camphorique possède les deux propriétés essentielles de ses constituants. En effet, il est à la fois :

- cholérétique,
- antispasmodique.

L'action cholérétique qui nous a semblé légèrement irrégulière dans les conditions de nos expériences, est constante à partir de la dose de 2 cgr. par kilogramme d'animal.

Il s'agit d'un effet cholérétique vrai : c'est-à-dire que les cellules hépatiques, sous l'influence du médicament, secrètent une quantité de bile plus importante que celle secrétée normalement. Il convient de noter qu'il n'y a pas simplement augmentation de volume de la bile par dilution, mais que sa composition demeure normale, donc que l'excrétion totale des sels biliaires, du cholestérol et des autres constituants augmente parallèlement au volume.

D'autre part, considérant les résultats qui figurent aux tableaux I, II et III, nous constatons que les plus spectaculaires (augmentation de la cholérèse supérieure à 150 %) ont été obtenus chez des animaux dont la cholérèse était normalement faible, inférieure à 1 cc. 5 et même à 1 cc. Bien que le nombre d'expériences effectuées et le mode opératoire ne permettent pas de l'affirmer, on peut supposer cependant que l'action du B-1-53 est plus intense sur un organe déficient que sur un organe normal.

Dans le même ordre d'idée, l'action diurétique a été sensible chez les chiens dont la diurèse était normalement faible.

Il est intéressant de noter que, même administré dans des conditions défavorables, comme cela a été le cas lors de nos expériences, le B-1-53 agit rapidement, en fait presque immédiatement, et que son action se prolonge au-delà des limites de l'expérience.

Le fait que le B-1-53 soit actif, même par voie rectale, mérite également d'être souligné. Il est probable en effet que, pour agir, il faut qu'il tombe au moins partiellement dans la circulation générale et aboutisse au foie, ce qui confirmerait les observations de Quevauviller (12) sur le mode d'action des médicaments administrés par voie rectale. Il est du reste re-

marquable que l'activité soit à peu près aussi intense par cette voie que par voie intraveineuse, bien que moins rapide, ce qui est facilement explicable.

Enfin, toujours du point de vue cholérétique, l'action du B-1-53 semble au moins aussi intense que celle du P.T.M.C., compte tenu de la teneur de chacun des deux composés en ester p-tolyl-méthyl-carbinol de l'acide d-mono-camphorique et des conditions d'administration du B-1-53, particulièrement défavorables à une étude de ce genre.

Du point de vue antispasmodique, le B-1-53 se comporte de la même manière que la dipropylène et en particulier les deux corps possèdent la même action relâchante sur le sphincter d'Oddi. En outre, le B-1-53 possède une action protectrice sur le spasme de la vésicule, qu'il soit d'origine neurotrope ou musculotrope, comparable à celle de la dipropylène, toutes choses égales d'ailleurs.

En définitive, le B-1-53 :

- présente une faible toxicité et assure par conséquent une large marge de sécurité thérapeutique ;
- augmente la cholérèse par excitation de la fonction hépatique dans des proportions notables même chez l'animal sain ;
- augmente, dans la majorité des expériences réalisées, la diurèse par action à la fois hépatique et rénale ;
- diminue la contraction des voies biliaires, particulièrement des canaux et de la vésicule.

En conséquence, les indications thérapeutiques de ce composé semblent devoir être assez larges.

Outre les indications du P.T.M.C. qui sont celles des cholérétiques en général, à savoir : troubles fonctionnels du foie, dyspepsies, cholestites chroniques, cholangites non obstructives, il sera logique de l'utiliser également dans tous les cas où, en plus des conditions hépatiques, il y aura obstruction des canaux à la suite de spasme, phénomène particulièrement fréquent (dyskinésies et stases biliaires, par exemple).

C'est précisément le besoin de réunir en un seul médicament d'emploi facile les propriétés d'un antispasmodique d'action certaine sur le système biliaire et d'un cholérétique valable qui a conduit à la création du B-1-53.

La diminution relative de sa toxicité, l'augmentation de son activité cholérétique d'une part et antispasmodique sur le système biliaire d'autre part, qu'il doit à ses constituants dont les propriétés sont conservées et souvent nécessaires simultanément, justifient son intérêt et cette première étude n'avait d'autre but que d'ouvrir la voie aux recherches cliniques qui, en définitive, permettront de délimiter son champ d'action thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) DIETERLE N. et KAISER P., *Arch. Pharmaz. usw.* 1932, 8 et 270 s. 413
Arch. Pharmaz. 1933, p. 399.
- 2) KALK et NISSEN, *Deutsche Mediz. Wochenschrift* 1931 n° 38 et 1932 n° 44.
- 3) KALK, *Deutsche Mediz. Wochenschrift* 1942 n° 20, p. 502.
- 4) KANH. I. W. *Urologic and Cutaneous review*, 1948, vol. 52, n° 3, p. 152.
- 5) KLEINBERG W. Rapport non publié, 1948.
- 6) KOCH R., *Muncher Mediz. Wochenschrift* 1927, 1, 972.
- 7) KULZ F. et ROSENMUND R. W., *Klin-Wochenschrift* 17, 344, 1938.
- 8) LUX E., *Klin-Wochenschrift* 17, 346, 1938.
- 9) MANTELL C. et KOVNAT M., *Medical Times*, vol. 74, n° 11, p. 305 et suiv., 1946.
- 10) NASIO J., *Revista Medica de Rosario*, 37^e an., n° 9, septembre 1947.
- 11) ORELLANA J. F., *IV^e Congrès Médical* 13-21 septembre 1952, Guayaquil, Equateur.
- 12) QUEVAUVILLER A. et Mlle JUND Y., *Annales Pharmaceutiques Françaises* IX, n° 9-10, p. 593, 1953.
- 13) ROBBERS F., *Naunyn Schmiedebergs Arch.* 181, p. 328, 1936.
- 14) SIEBERT, *Deutsche Mediz. Wochenschrift* 25, p. 679, 1941.
- 15) SCHOENE, *Naunyn Schmiedebergs Arch.* 190, p. 372, 1938.
- 16) WEISS S., *The Review of Gastroenterology*, vol. 12 n° 6, p. 436-9, 1945.
- 17) WEISS S. et J., *The Review of Gastroenterology*, vol. 19, n° 10, p. 792-807, 1952.

LU,
Le Président du Jury :
J. DELPHAUT.

VU ET APPROUVÉ,
Pour le Doyen,
l'Assesseur,
J. DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer

Aix, le 15 avril 1954

Le Recteur :
J. BLACHE.

TABLE DES MATIERES

	Page
Introduction	1
Première partie :	
Description et propriétés du P.T.M.C.	5
Etude pharmacologique du P.T.M.C.	6
Description et propriétés de la Dipropyline	13
Etude pharmacologique de la Dipropyline	14
Description et propriétés du B-1-53	19
Deuxième partie :	
Expériences de toxicité	25
Troisième partie :	
Expériences réalisées sur le chien chloralosé et le lapin.	
1. — Expériences de cholérèse	31
2. — Autres expériences	39
3. — Expériences sur le lapin	40
Quatrième partie :	
Expériences réalisées sur les organes isolés.	
1. — Expériences sur l'intestin isolé	45
2. — Expériences sur les vésicules isolées	46
Expériences de manométrie biliaire	50
Conclusions	53
Bibliographie	55

Dépôt légal : 2^e trimestre 1954

IMPRIMERIE QUINTIN — N° 45

T U L L I N S

